

Aus der Klinik Nordrhein - internistische Klinik für Herz- und Kreislauferkrankung

(Leiter: Prof. Dr. med. G. Kober)

Dosisabhängige Wirksamkeit von intrakoronar appliziertem Trimetazidine auf
die Myokardischämie während perkutaner transluminaler Koronarangioplastie

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

des Fachbereichs Humanmedizin der

Johann Wolfgang Goethe - Universität

Frankfurt am Main

vorgelegt von

Maryam Zokai

Usingen, 1997

Dekan: Professor Dr. med. G. v. Jagow
Referent: Prof. Dr. med. G. Kober
Koreferent: Prof. Dr. med. H. Klepzig
Koreferent: Prof. Dr. med. R. Busse
Tag der mündlichen Prüfung 31.08.1999

Dissertation von Maryam Zokai

Herrn Prof. Dr. G. Kober möchte ich für die Überlassung dieses Themas, die persönliche Förderung und wertvollen Anregungen sowie die kritische Durchsicht dieser Arbeit danken.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Bödeker für seine Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen und Herrn Tews für die Beratung in statistischen Fragen.

Außerdem danke ich allen Ärzten und Mitarbeitern des Herzkatheterlabors, die mir bei der Durchführung des experimentellen Teils dieser Arbeit sehr geholfen haben.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Pathophysiologie der Koronarinsuffizienz	1
Pathobiochemie der Koronarinsuffizienz	2
Medikamentöse Behandlungsmethoden der Koronarinsuffizienz	3
Fragestellung	5
Substanzbeschreibung	6
Methodik	7
Abkürzungsverzeichnis	8
Untersuchungsablauf	9
Auswertung	12
Statistische Analyse	13
Ethik-Kommission	14
Aufklärung und Einverständniserklärung	15
Patienten	16
Ergebnisse	20
Maximale ST-Strecken-Änderung im Vergleich zum Ausgangswert	25
Ausbildungs- und Rückbildungszeit der ischämiebedingten ST-Strecken-Änderungen	31
Beurteilung der TMZ-Wirkung auf Hämodynamik	35
Beeinflussung der pektanginösen Beschwerden durch TMZ	42
Nebenwirkungen und Komplikationen	45
Diskussion	46
Zusammenfassung	49
Literaturverzeichnis	50
Lebenslauf	56
Ehrenwörtliche Erklärung	58

Einleitung

Pathophysiologie der Koronarinsuffizienz

Koronarinsuffizienz wird definiert als "Mißverhältnis zwischen dem Sauerstoffbedarf und dem Sauerstoffangebot im Herzmuskel" (2,15,19).

Der Angina Pectoris-Anfall ist das klinische Korrelat einer akut auftretenden Myokardhypoxie, entweder als Folge einer Steigerung des Sauerstoffverbrauchs bei eingeschränkter Koronarreserve oder einer Drosselung der Sauerstoffzufuhr durch Vasokonstriktion normaler oder pathologisch veränderter Koronararterienäste (15).

Die pathophysiologische Ursache einer Koronarinsuffizienz ist vorwiegend die Einengung der Lumina der Koronargefäße, entweder auf der Basis einer Atherosklerose der Intima und Media (Koronarsklerose) oder, teilweise auch gleichzeitig, durch tonische Einflüsse auf die Gefäßmuskulatur im Sinne von Koronarspasmen (19).

Der Koronarfluß ist proportional dem Blutdruck an der Abgangsstelle der Koronararterien und umgekehrt proportional zum Koronarwiderstand. Der Koronarwiderstand selbst hängt von zwei Faktoren ab:

1. Vasale Komponente

Dazu zählen Gefäßtonus bzw. Gefäßquerschnitt (Widerstandsabnahme mit 4. Potenz des Gefäßradius) und die Blutviskosität.

2. Extravasale Komponente

Während der Kammersystole und besonders in der isometrischen Anspannungsphase erfolgt mit einer Zunahme des Wanddruckes im Ventrikel eine Kompression intramyokardialer Gefäße und dadurch eine Zunahme des Koronarwiderstands. Aber auch bei einem erhöhten enddiastolischen Druck im linken Ventrikel, wie im Falle einer Herzinsuffizienz oder eines Angina Pectoris-Anfalles, kommt es zu einer Steigerung der extravasalen Komponente des koronaren Widerstands (15).

Leitsymptom der Koronarinsuffizienz ist die Angina Pectoris, die sich in einem vorwiegend retrosternal lokalisierten Schmerz von kurzer Dauer mit Ausstrahlung zum Hals, Unterkiefer, linken oder rechten Arm, zu der Schultergegend, dem Epigastrium oder der Abdominalgegend zeigt (15,18,36).

Zur speziellen Diagnostik der Angina Pectoris hat sich das Belastungs-EKG bewährt (36). Es dient der Objektivierung echter pektanginöser Beschwerden und damit der Abgrenzung gegenüber funktionellen oder auch organischen Beschwerden nicht kardialer Natur (2). Nahezu beweisend für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit bei typisch belastungsabhängigen Beschwerden ist eine während und/oder nach der Belastung zu beobachtende Senkung der ST-Strecke unter die Isolektrische Strecke in den Extremitätenableitungen von mehr als 0.05 mV und in den Brustableitungen von mehr als 0,1 mV. Die ST-Strecke kann hierbei horizontal gesenkt, nach oben konvexbögig oder deszendierend verlaufen (2).

Im Angina Pectoris-Anfall bei kritischer Einengung einer Koronararterie nimmt der Perfusionsdruck im poststenotischen Bereich der Koronararterie ab, während der enddiastolische Ventrikeldruck ansteigt. Dadurch kommt es zu einer kritischen Durchblutungsstörung besonders in den Innenschichten des Myokards (19). Überschreitet die Ischämiedauer etwa 20 Minuten (überwiegend bei Gefäßverschlüssen) und besteht keine ausreichende Kollateraldurchblutung, so tritt ein Gewebeuntergang, eine Nekrose auf, meist mit dem typischen klinischen Bild des Herzinfarktes (15).

Pathobiochemie der Koronarinsuffizienz

Der Sauerstoffmangel (Hypoxie, Anoxie) ist die häufigste Ursache der Zellschädigung und des Zelltodes. Der primäre Angriffspunkt des O_2 -Mangel auf der subzellulären Ebene sind die Mitochondrien. Durch eine Hemmung der oxydativen Phosphorylierung und einen ATP-Mangel wird der aktive Transport im Bereich der bereits direkt geschädigten Plasmamembran noch stärker beeinträchtigt, was eine hydropische Zellschwellung (intrazellulärer K-Verlust, ATP-abhängiger Na-Einstrom, welche wiederum zu einem intrazellulären Ödem führen) zur Folge hat. Die Hemmung der oxydativen Phosphorylierung und die Ischämie werden zusätzlich durch Eindringen von Ca-Ionen in die Zelle verstärkt.

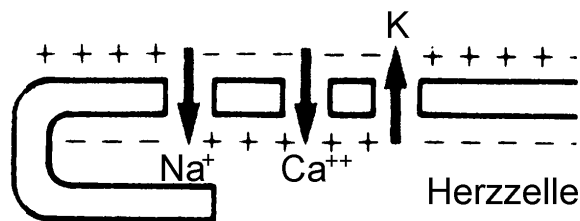


Abb. 1

Das Aufhören der aeroben Atmung und der Phosphorylierung führt zu einer vermehrten anaeroben Glykolyse und infolge der Ansammlung von Milchsäure und H^+ -Ionen zu einer gesteigerten Azidität der Zelle. Diese Ansäuerung bewirkt einerseits eine weitere Schädigung der Membranen und eine Steigerung ihrer Permeabilität, andererseits eine Freisetzung und Aktivierung lysosomaler Enzyme, wodurch einzelne Komponenten (RNA, DNA, Glykogen, Bestandteile der Zytomembran) hydrolytisch abgebaut werden. Ferner verursacht die erhöhte Azidität die Denaturierung der zellulären Proteine, wodurch die Koagulationsnekrose eingeleitet wird. Die erhöhte Durchlässigkeit der Zellmembran hat einen Austritt von Zellenzymen (LDH, GOT, CK) zur Folge, die in die Gewebsflüssigkeit und/oder in das Blut einströmen (6).

Behandlungsmethoden

Die Behandlung der koronaren Herzkrankheit erfolgt zum größten Teil medikamentös. Neben dieser konservativen Therapie besteht die Alternative der chirurgischen Bypass-Therapie und die transluminale koronare Angioplastik, die als Ballondilatation eingeführt wurde und auf die später im Kapitel Methodik ausführlich eingegangen wird (15, 16, 18, 19).

Zur konservativen Therapie stehen heute folgende Medikamente zur Verfügung:

- Organische Nitrate und Molsidomin:

Die antianginöse Wirkung der Nitrate beruht auf einer direkten Erschlaffung der glatten Muskulatur aller Gefäße (16). Dies ist an den postkapillären Kapazitätsgefäßen stärker ausgeprägt als an den arteriellen Widerstandsgefäßen. Als Folge davon kommt es zum Versacken von Blut im venösen Gefäßsystem und dadurch zur Senkung der Vorlast (15). Dies führt zu einer verminderten Füllung des linken Ventrikels und damit zur geringeren Wandspannung der Herzmuskulatur. Infolge dessen kommt es zu einer Senkung des myokardialen O_2 -Verbrauches (15, 16).

Die Nitrate sind sowohl zur Anfallskuppierung als auch zur Anfallsprophylaxe geeignet (8, 9). Im Verlauf der Dauertherapie mit Nitraten kann sich eine Toleranz entwickeln, welche nach Therapieunterbrechung verschwindet (15,16). Die häufigste Nebenerscheinung bei der Behandlung mit Nitraten sind vasomotorische Kopfschmerzen (9). Durch die generalisierte Vasodilatation können gelegentlich eine orthostatische Dysregulation, Schwächegefühl und Hautrötung insbesondere im Gesicht auftreten (15, 16).

Molsidomin besitzt ein ähnliches Wirkungsspektrum wie organische Nitrate und hat eine längere Wirkungsdauer (15), auch wird ihm keine Toleranzentwicklung zugeschrieben.

- Kalzium-Kanal-Blocker:

Sie führen durch Hemmung des Kalzium-Einstroms in die glatte Gefäßmuskulatur zur Vasodilatation. Von Bedeutung ist diese Wirkung insbesondere an:

1. Widerstandsgefäßen, was zu einer Senkung der Nachlast und dadurch zu einer Verminderung des Sauerstoffverbrauches führt.
2. Koronargefäßen, deren Weitstellung zu vermehrtem O_2 -Angebot im Bereich des Myokards führt.

Sie sind Mittel der Wahl bei Koronarspasmen und auch geeignet zur Durchbrechung eines Angina Pectoris-Anfalls und in der prophylaktischen Behandlung von Patienten mit stabiler Angina Pectoris.

- β -Rezeptoren-Blocker:

Sie führen bereits unter Ruhebedingungen über die Hemmung der β -Adreno-Rezeptoren am Herzen zu einer Verminderung der Herzfrequenz und Kontraktilität sowie des Blutdruckes. Diese Wirkung ist unter Belastung deutlich ausgeprägter, sodaß die Hauptkomponente der klinischen Wirksamkeit der β -Rezeptorenblocker die Dämpfung der Auswirkung im Alltag auftretender sympathischer Aktivitätssteigerungen (körperliche Belastung, psychische Erregung) auf das koronarinsuffiziente Herz ist. Dadurch wird eine stärkere Zunahme des myokardialen O_2 -Verbrauches verhindert. Durch die negativ inotrope und chronotrope Wirkung der β -Adrenozeptorenblocker kommt es zu einer Zunahme des enddiastolischen Ventrikeldruckes. Dies macht verständlich, daß β -Rezeptoren-Blocker besonders zur Anfallsprophylaxe, jedoch weniger zur Durchbrechung des Angina Pectoris Anfalls geeignet sind. Voraussetzung für die Anwendung der β -Blocker bei der Koronarinsuffizienz ist das Vorhandensein eines kontraktileffizienten Herzens, da die Herzinsuffizienz durch die negative Inotropie des β -Blockers noch verstärkt werden kann. Weiter sind sie kontraindiziert bei obstruktiver Atemwegserkrankung sowie einem Cor pulmonale. Sie dürfen in der Regel nicht mit Kalzium-Antagonisten wie Diltiazem und Verapamil kombiniert werden. Ein abruptes Unterbrechen der Therapie kann zu Arrhythmien, Kammerflimmern, Angina Pectoris-Anfällen und ausnahmsweise auch zum Infarkt führen (Rebound Phänomen).

Fragestellung

Die medikamentöse Therapie der koronaren Herzerkrankung ist noch nicht ausreichend gelöst. Das heutige Interesse in der Entwicklung antianginöser Pharmaka liegt in der Erkennung neuerer Wirkprinzipien u.a. mit direktem Angriff an der Herzmuskelzelle.

Frühere tierexperimentelle Untersuchungen (1,7,24,27,35,39,40) und klinische Untersuchungen an Patienten mit koronarer Herzkrankheit (3,5,8,7,22), die mit einer oralen oder intravenösen Gabe von Trimetazidine behandelt wurden, hatten eine antiischämische Wirksamkeit der Substanz ohne Beeinflussung hämodynamischer Parameter ergeben. Nach den bisher vorliegenden pharmakologischen Untersuchungen ist anzunehmen, daß die antiischämische Wirkung von Trimetazidine (die also nicht auf der Beeinflussung hämodynamischer Parameter beruht) am ehesten auf eine Stabilisierung des ATP-Depots und der intrazellulären Organellen sowie der Zellmembran während der Ischämie zurückzuführen ist. Trimetazidine wird ein direkter myokardprotektiver Effekt zugeschrieben.

In einer vorausgegangenen klinischen Studie war die Wirkung von Trimetazidine in einer Dosis von 6 mg intrakoronar untersucht worden. Dabei konnte die These einer antiischämischen und antianginösen Wirkung dieser Substanz auf der Basis eines direkten myokardialen Angriffs ohne Beeinflussung der Hämodynamik des Herz-Kreislauf-Systems bestätigt werden (5).

Mit der vorliegenden Studie sollten nun folgende Fragen beantwortet werden :

- a: Läßt sich der direkte antianginöse Effekt von TMZ ohne Beeinflussung des Herz-Kreislauf-Systems an einem weiteren Patientenkollektiv bestätigen?
- b: Besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung? Welche Dosis ist für die intrakoronare Anwendung zu empfehlen?
- c: Wie lange ist ein evtl. antiischämischer Effekt in Abhängigkeit von der verabreichten Dosierung nachzuweisen?

Substanzbeschreibung

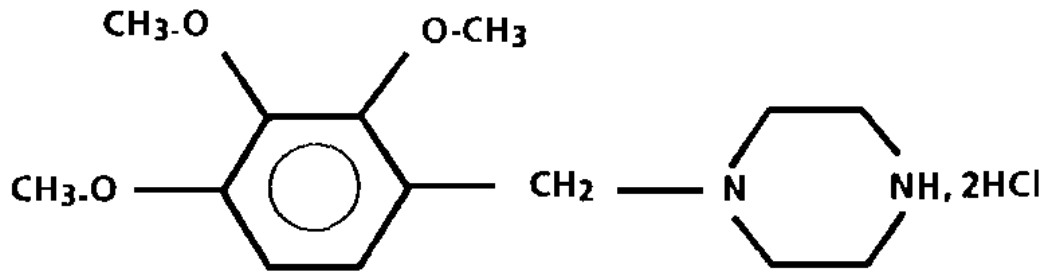


Abb.2: 1-(2, 3, 4-trimethoxybenzyl)-piperazine Dihydrochlorid

Molekularstruktur von Trimetazidine(TMZ)

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Substanz - TMZ - wurde in verschiedenen randomisierten Studien sowohl bei Tieren als auch bei Menschen getestet. Folgende Wirkungen werden diesem Medikament zugesprochen:

1. direkter antiischämischer Effekt auf Myokardzellen (11, 13, 14, 24, 35, 41), dadurch
2. Verzögerung des Eintritts der Ischämie z.B. am Parameter ischämischer EKG-Veränderungen (10, 14, 35, 38, 39, 41).
3. Verlängerung der Belastungsausdauer, und Abnahme der Luftnot (9, 26, 29, 37)
4. Reduzierung der Angina Pectoris-Attacken (5, 22, 37).

Diese Effekte werden ohne jegliche hämodynamische Wirkung z.B. auf Herzfrequenz, Blutdruck und Kontraktilität beobachtet (5, 26, 30, 34).

Auf zellulärer Ebene wurden in der Reperusionsphase nach Ischämie eine raschere Phosphorylierung des Kreatins mit anorganischen Phosphaten und damit eine beschleunigte ATP-Synthese nachgewiesen, sowie eine Reduzierung der intrazellulären Azidose mit Einschränkung intrazellulärer Ödeme (24, 35, 39).

Methodik

In der vorliegenden, randomisierten, doppelblinden Studie zur Dosis-Wirkungs-Beziehung wurden vor einer mittels percutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) induzierten Myokardischämie entweder Placebo bzw. 3 mg, 6 mg oder 16 mg Trimetazidine intrakoronar appliziert.

Wenigstens 24 Stunden vor der Untersuchung und während des Untersuchungszeitraumes wurden alle antianginösen Medikamente abgesetzt. Nur im Bedarfsfall war die Einnahme des kurz wirksamen Nitroglycerins erlaubt.

Einschlußkriterien:

- Für eine PTCA vorgesehene Patienten mit einer Stenose $\geq 70\%$
- Alter zwischen 18-70 Jahren; weiblich oder männlich
- Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung

Ausschlußkriterien:

- Kontraindikationen für eine PTCA
- PTCA mit hohem Risiko (z.B. schwere linksventrikuläre Dysfunktion, lebensbedrohliche Rhythmusstörungen, schwierige Koronaranatomie)
- Leberinsuffizienz (GOT, GPT über das Doppelte des Normbereichs erhöht)
- Niereninsuffizienz (Serumkreatinin über 2mg/dl)
- schwangere oder stillende Frauen
- Jodallergie

Bestimmung von Laborparametern vor der PTCA

- Großes Blutbild mit Differential-Blutbild, Thrombozyten
- GOT, GPT, Gamma GT
- alkalische Phosphatase
- Natrium, Kalium, Chlorid
- Blutzucker
- Gesamteiweiß
- Kreatinin
- Harnsäure
- Gesamt-Cholesterin, Triglyceride

Abkürzungsverzeichnis

STO	ST-Streckenniveau beim Ausgangszeitpunkt.
ST-max.	Maximale Änderung der ST-Strecke.
dST	Differenz zwischen ST-max und STO.
dST(D3-D2)	Unterschied der dST in zweiter Dilatation mit dST in dritter Dilatation.
dST(D4-D2)	Unterschied der dST in zweiter Dilatation mit dST in vierter Dilatation.
STO-max.	Ausbildungszeit der maximalen ST-Strecken-Änderung.
STmax-O	Rückbildungszeit der maximalen ST- Strecken-Änderung.
PO	Ausgangswert des systemischen Blutdruckes vor Dilatation.
HRO	Ausgangswert der Herzfrequenz vor Dilatation.
Pend	Mittelwert der invasiv gemessenen letzten drei systemischen Blutdruckwerte während der Dilatation.
HRend	Mittelwert der Herzfrequenz gegen Ende der Dilatation (Bestimmt aus den letzten vier Herzaktionen).
dP	Differenz der PO mit Pend.
dHR	Differenz der HRO mit HRend.
Quant. A.P.	Subjektiv eingeschätzte pektanginöse Beschwerden während der Dilatation.
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RCX	Ramus circumflexus
RCA	Arteria coronaria dextra

Untersuchungsablauf

Bei der Perkutanen Transluminale Koronarangioplastie (PTCA) wird der Führungskatheter über die A.femoralis (oder seltener über die A.brachialis) im linken oder rechten Koronarostium platziert (4). Über den Führungskatheter wird ein dünner Führungsdraht in das Koronargefäß bis weit distal der Stenose vorgeschoben. Der Ballonkatheter wird anschließend über den Führungsdraht eingefädelt, im Stenosebereich platziert und mehrmals - in der Regel 2-4 Mal - über einen Zeitraum von 60-90 sek. mit einem Druck von 4-12 bar aufgeblasen.

Durch Aufblasen des Ballonkatheters können folgende Mechanismen ausgelöst werden:

1. Kompression des Atheroms bzw. Volumenverminderung im atheromatösen Gewebe durch Flüssigkeitsabpressung
2. Stenoseerweiterung durch Dehnung des betroffenen Arteriensegments
3. Zerreißung des Atheroms (20).

Der aufgeblasene Ballonkatheter okkludiert das Gefäß. Dadurch kommt es zum Sistieren des Blutflusses distal der Okklusion. Dies verursacht Angina Pectoris-Beschwerden und EKG-Veränderungen in Form einer ST-Senkung, ST-Hebung und/oder Erhöhung oder Senkung der T-Welle. Diese Ischämie-Zeichen sind temporär und führen zu keinen bleibenden Veränderungen (21).

In der vorliegenden Studie wurde neben dem Oberflächen-EKG (Brustwandableitung V5) zugleich ein intrakoronares EKG (i.c. EKG) abgeleitet und der intrakoronare Druck gemessen.

Das intrakoronare EKG wird über den Führungsdraht direkt aus dem Myokardareal abgeleitet, welches von dem zu dilatierenden Gefäß versorgt wird. Es zeigt während der Gefäßokklusion meist stärkere Ischämiezeichen, als dies in der Brustwandableitung V5 der Fall ist. Dies liegt daran, daß beim i.c. EKG eine wesentlich kürzere Distanz zwischen Herzmuskelgewebe und der Elektrode zu überwinden ist (5).

Der intrakoronare Blutdruck wird über das Lumen des Ballonkatheters und der systemische Blutdruck über das Lumen des im Koronarostium liegenden Führungskatheters abgeleitet und registriert (5).

Der Untersuchungsablauf ist in Abb. 3 schematisch wiedergegeben.

Unmittelbar nach Passage der Stenose in einem der drei Koronarhauptgefäße oder in einem größeren Nebenast mittels eines Führungsdrahtes und Platzierung des Ballonkatheters bevorzugt vom Typ Slider wird eine erste Dilatation (D1) durchgeführt mit einer dem Beschwerdebild des Patienten angepaßten Dauer und einem Druck, der zur vollen Entfaltung des Ballons führt. Die erste Ballondilatation dient dazu, anhand des EKG's zu prüfen, ob der Patient Ischämiezeichen zeigt, sowie je nach Schwere der Ischämiereaktion zu entscheiden, mit welchem Druck und welcher Dauer die folgenden drei Dilatationen durchgeführt werden müssen. Die drei folgenden Dilatationen (D2-D4) sollten den gleichen Okklusionsdruck und die gleiche Okklusionsdauer aufweisen .

Nach einer Erholungspause von 5 min. erfolgt die zweite Dilatation (D2) bei unveränderter Lage des Angioplastiekatheters. Die Patienten werden nur dann in die Studie aufgenommen, wenn sie bei der zweiten Dilatation eine ST-Strecken-Veränderung von mindestens 0.1 mV im Oberflächen-EKG und/oder mindestens 0.2 mV im intrakardialen EKG aufweisen. Zwei Minuten nach D2 erfolgt die Applikation

von Verum oder Placebo doppelblind intrakoronar durch den Ballonkatheter direkt in das poststenotische, bei der Dilatation ischämisch werdende Myokardareal. Der Bolus enthielt im Falle von 1ml Verum entweder 3 mg, 6mg oder 16 mg Trimetazidine. Drei Minuten nach der Applikation folgte die dritte Dilatation (D3) mit dem gleichen Druck und der gleichen Dauer wie bei D2. Nach einem Intervall von 5 Minuten erfolgt die 4. Dilatation (D4) in gleicher Weise.

Während die erste Dilatation dazu dient, den richtigen Okklusionsdruck und die adäquate Okklusionsdauer für die Erzeugung einer signifikanten EKG-Veränderung zu finden, dient die zweite Dilatation als Ausgangs- bzw. Vergleichswert, die dritte und vierte Dilatation zur Überprüfung von Wirkungsstärke, Wirkungseintritt und -dauer jeder einzelnen Verum- oder Placebo-Dosis.

Beginnend 10 Sekunden vor der ersten Dilatation bis mindestens 90 Sekunden nach der vierten Dilatation werden systemischer Blutdruck, intrakoronarer Druck, Extremitäten-EKG, unipolares Brustwand-EKG V5, intrakoronares EKG und die Herzfrequenz fortlaufend mit einer Papiergeschwindigkeit von 25 mm/Sek. registriert.

Das während jeder Dilatation vom Patienten abgefragte pektanginöse Beschwerdebild wurde nach einer Skala:

- nicht vorhanden (0), - leicht (1), - mittelschwer (2), - schwer (3) protokolliert.

Um eine Beeinflussung des intrakoronaren Druckes durch die kontinuierliche Spülung des Führungskatheters zu vermeiden, wird der Infusomat 10 Sekunden vor jeder Dilatation ausgeschaltet und jeweils nach Beendigung der Dilatation mit Normalisierung des EKG's und der Druckkurve wieder eingeschaltet.

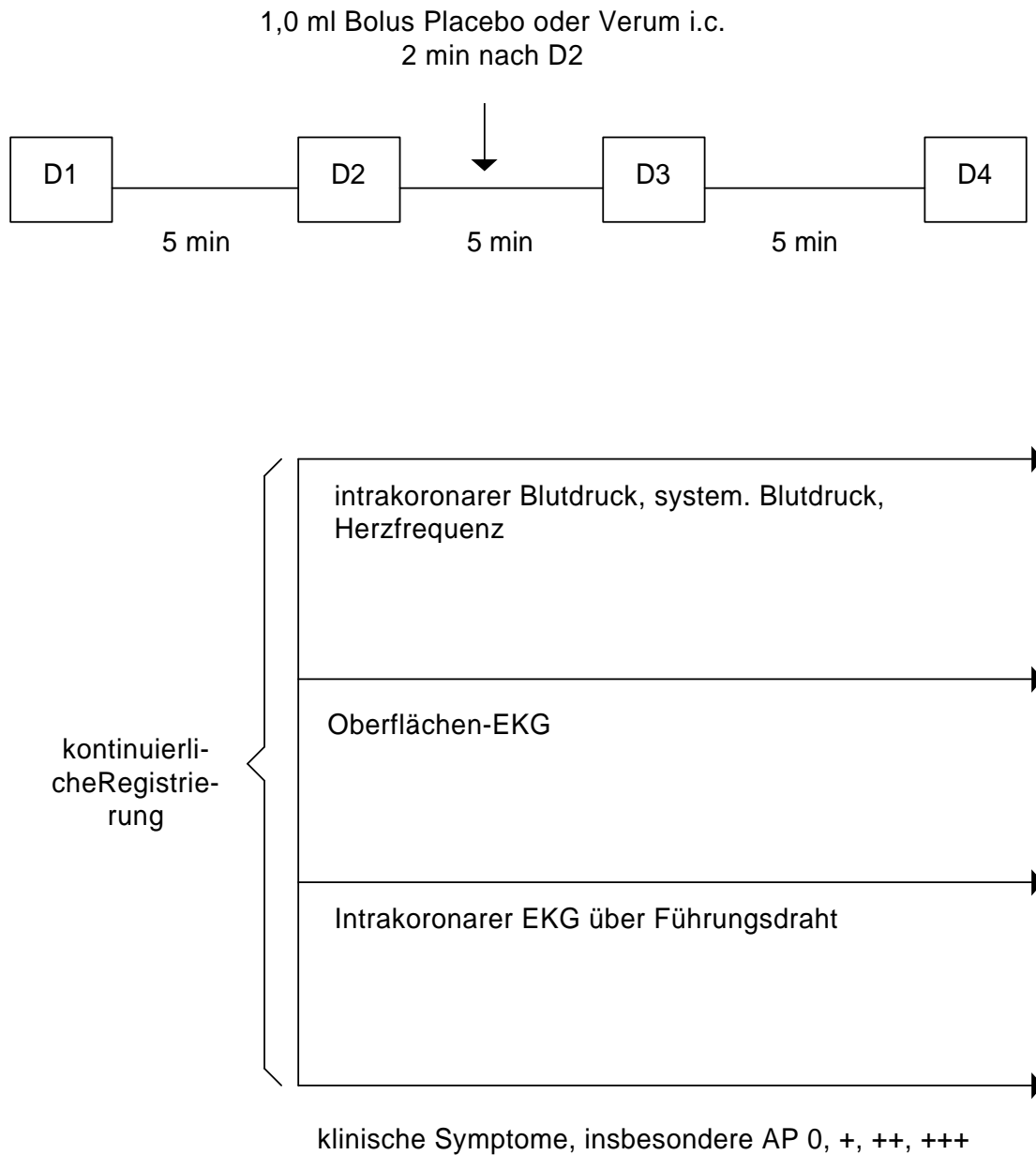


Abb. 3: Schema des Untersuchungsablaufes

D = Dilatation

Dilatationsdruck und Dilatationsdauer müssen bei D2 - D4 identisch sein!

Die o.g. Parameter werden kontinuierlich von 10 sec vor D1 bis 90 sec nach D4 registriert

Auswertung

Um den Vergleich der verschiedenen Trimetazidine-Dosierungen bzw. Placebo hinsichtlich des antiischämischen Effektes zu ermöglichen, wurden von jedem einzelnen Patienten die ST-Strecken-Veränderungen im i.c. EKG in Abständen von 10 sec. ausgemessen, beginnend 10 sec. vor der Dilatation bis etwa 90 sec nach der Dilatation.

Das i.c. EKG wird der Brustwandableitung V5 vorgezogen, da das intrakardiale EKG direkt aus dem Myokardareal, das von dem dilatierten Gefäß versorgt wird, abgeleitet wird und deshalb stärkere Ischämiezeichen aufweist. Die Vermessung der ST-Strecke erfolgt individuell immer an derselben Stelle nach dem J-Punkt (junction point).

Dabei werden die folgenden Parameter untersucht:

- ST-Strecke vor der Dilatation (ST0),
- Max. ST-Strecken-Änderung (ST-max),
- Differenz der ST-Strecken zwischen Ausgangspunkt und max. ST-Strecken-Änderung (dST).
- Differenz der dST in zweiten und dritten Dilatationen; dST (D3 - D2).
- Differenz der dST in zweiten und vierten Dilatationen; dST (D4 - D2).
- Ausbildungszeit der max. ST-Strecken-Änderung (ST0-max).
- Rückbildungszeit der max. ST-Strecken-Änderung (STmax-0).

Zur Beurteilung der Hämodynamik während der verschiedenen Dilatationen wurden Tabellen und Diagramme für den invasiv gemessenen systemischen Blutdruck und die Herzfrequenz erstellt:

- Blutdruck (P0) und Herzfrequenz (HR0) vor Beginn der Dilatation.
- Mittelwert der Blutdruck- und Herzfrequenz gegen Ende der Dilatation (Pend, HRend).
- Differenz (dP, dHR) zwischen P0 bzw. HR0 und Pend bzw. HRend.
- Subjektiv eingeschätzter Beschwerdegrad der Patienten während der Dilatation (semiquantitativ: 0 bis 3).

Statistische Analyse

Unsere Null- Hypothesen lauten: Kein Unterschied der ST-Strecken-Änderung zwischen D2 und D4 ((dST(D4-D2)) sowie D2 und D3 ((dST (D3 - D2)) in allen Gruppen (TMZ 3 mg, 6 mg, 16 mg und Placebo). Wenn $p < 0.05$ ist, dann kann die Null-Hypothese abgelehnt und somit das Ergebnis als signifikant bezeichnet werden.

Initial wurde für die vier Patientengruppen (TMZ 3 mg, 6 mg, 16 mg und Placebo) eine deskriptive Statistik der Daten (ST-Streckenanalyse, Blutdruck und Herzfrequenz) vor und während der Dilatation durchgeführt.

Danach wurden aller vier Patientengruppen zusammengefaßt und mittels Kruskal-Wallis-Test geprüft, ob sich die oben genannten Parameter (ST-Streckenanalyse, Herzfrequenz und Blutdruck) während der einzelnen Dilatationen (D2, D3 und D4) signifikant unterscheiden.

Zusätzlich wurde versucht, mittels Mann-Witney-Test nachzuweisen, daß zwischen den zwei Patientengruppen, zum einen maximale Medikamentendosierung (TMZ 16 mg) zum anderen Placebo (=TMZ 0 mg), während der vierten Dilatation ein signifikanter Unterschied besteht.

Ethik-Kommission

Gegen die Durchführung der Studie wurden nach Einreichung bei der Ethik-Kommission der Landes-Ärzttekammer Hessen keine Bedenken erhoben. Die Patienten wurden über den Sinn der Studie und mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt und konnten an der Untersuchung teilnehmen, wenn sie die auf der folgenden Seite abgedruckte Einverständniserklärung unterschrieben hatten.

Aufklärung und Einverständniserklärung des Patienten

Studie zur Dosis-Wirkungs-Beziehung von Trimetazidine bei myokardialer Ischämie während koronarer Angioplastik

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie wurden in der Klinik Nordrhein, Bad Nauheim, stationär aufgenommen, um sich einer Ballondilatation der Herzkranzgefäße zu unterziehen. Davon versprechen Sie sich eine Beseitigung oder zumindest Linderung Ihrer pectanginösen Beschwerden.

Im Verlauf Ihrer Behandlung bitten wir Sie, an der Weiterentwicklung eines Medikamentes mitzuarbeiten, das anscheinend eine günstige Wirkung auf die Angina Pectoris hat, wie sich in vorklinischen und ersten klinischen Studien zeigte. Das Medikament soll durch Minderung von Zellschädigung den darauffolgenden Schmerz reduzieren. Sollte es im Verlauf der Ballondilatation zum Auftreten von erheblichen Angina Pectoris-Beschwerden kommen, werden diese wie üblich durch Verabreichung von Nitropräparaten behandelt.

Die selten auftretenden Nebenwirkungen dieses Medikamentes - Störungen des Magen-Darmtraktes, Übelkeit, Erbrechen, allergische Reaktion (Hautausschlag, Juckreiz, Atemnot, Blutdruckabfall) - waren bisher leicht und vorübergehend.

In dieser Untersuchung soll der Einfluß verschiedener Dosierungen dieses Medikamentes auf die Minderung von Schweregrad und Häufigkeit von Angina Pectoris während der Ballondilatation im Vergleich zu Scheinpräparaten untersucht werden. Es soll die am besten verträgliche und wirksame Dosis von Trimetazidine gefunden werden, wenn es in die Herzkranzgefäße gegeben wird. Welche Patienten das Medikament bzw. das Scheinpräparat erhalten, ist durch eine Zufallsliste festgelegt und zum Zeitpunkt der Untersuchung auch dem behandelnden Arzt nicht bekannt. Falls in Notfällen erforderlich, kann die tatsächlich verabreichte Substanz jederzeit durch Öffnen eines versiegelten Umschlags in Erfahrung gebracht werden.

Während der gesamten Behandlung stehen Sie selbstverständlich unter Versicherungsschutz und können jederzeit Ihr Einverständnis ohne Angabe von Gründen sowie ohne Nachteile für Sie zurückziehen. Sie sind für alle mit dieser Studie zusammenhängenden Gesundheitsschäden versichert. Bei Verdacht auf einen studienbedingten Gesundheitsschaden ist der Prüfarzt sofort zu informieren.

Ich erkläre mich bereit, an obiger Untersuchung teilzunehmen. Ich wurde über Form und Ablauf der Studie aufgeklärt. Meine Fragen wurden ausreichend beantwortet. Ich habe die Antworten verstanden. Ein Exemplar der Einverständniserklärung wurde mir ausgehändigt.

Name, Vorname-Patient Datum Unterschrift-Patient

Name, Vorname-Arzt Datum Unterschrift-Arzt

Patienten

In die Untersuchung aufgenommen wurden 48 Patienten - 45 Männer und 3 Frauen im Alter von 41-67 Jahren - die an einer Ein- bis Drei- Gefäßerkrankung mit einer hochgradigen Stenose (Stenoseausmaß zwischen 70-99%) im Bereich des Ramus interventricularis anterior, Ramus circumflexus, der rechten Koronararterie oder in einem der größeren Nebenäste litten. 20 Patienten litten an klassischen belastungsabhängigen Angina Pectoris-Beschwerden, 28 Patienten wiesen eine ischämische ST-Senkung während des Belastungs-EKG's auf. Bei 28 Patienten lag eine koronare Eingefäßerkrankung vor, bei 16 Patienten eine Zweigefäßerkrankung, und bei 4 Patienten eine Dreigefäßerkrankung.

Von den Patienten mit Ein- bis Dreigefäßerkrankung hatten 25 Patienten bereits einen Infarkt durchgemacht:

Eingefäßerkrankung:

- 11 Patienten einen transmuralen Vorderwandinfarkt
- 2 Patienten einen transmuralen Hinterwandinfarkt
- 1 Patient einen Non-Q-Wave Infarkt im inferolateralen Bereich

Zweigefäßerkrankung:

- 4 Patienten einen transmuralen Vorderwandinfarkt
- 3 Patienten einen transmuralen Hinterwandinfarkt
- 2 Patienten einen Non-Q-Wave Infarkt im inferioren, inferiolateralen und septalen Bereich

Dreigefäßerkrankung:

- 1 Patient einen Vorderwandinfarkt
- 1 Patient einen Hinterwandinfarkt

Bei 23 Patienten war bisher kein Herzinfarkt aufgetreten.

Die Zusammensetzung der Patientenkollektive und die demographischen Daten sind in Tabellen Nr. 1-4 dokumentiert.

Tabelle 1: Demographie der untersuchten Patienten

		Placebo	TMZ 3 mg/ml	TMZ 6 mg/ml	TMZ 16 mg/ml	gesamt	
Geschlecht	Mann	N	10	12	13	11	46
	Frau	N	2	0	1	1	4
Rasse	Kaukasier	N	11	12	13	12	48
	Asiaten	N	1	0	0	0	1
	Andere	N	0	0	1	0	1
Alter	Anzahl		12	12	14	12	50
	Mittelwert		56,5	52,9	58,9	57,8	56,6
	Standardabw.		5,5	5,5	6,7	6	6,2
	Min.		45	41	44	50	41
	Max.		65	60	67	67	67
	Gewicht	Anzahl		12	11	13	12
	Mittelwert		77,41	87,09	81,37	80,15	81,39
	Standardabw.		10,54	10,93	9,84	10,46	10,67
	Min.		55,4	69,7	65,7	65	55,4
	Max.		92,4	99,9	99,9	95,4	99,9
Größe	Anzahl		12	11	13	12	48
	Mittelwert		168,1	178,3	171,8	173,8	172,9
	Standardabw.		7,4	6	7,9	8,4	8,1
	Min.		151	170	160	156	151
	Max.		176	188	190	186	190

Tabelle 2 Risikofaktor: Rauchen

		Placebo	TMZ 3 mg/ml	TMZ 6 mg/ml	TMZ 16 mg/ml	gesamt	
Rauchen?	Nie	N	5	6	3	6	20
	aufgehört	N	5	5	10	6	26
	Ja	N	2	1	1	0	4
	Beginn des Rauchens (Alter)						
Anzahl (Pat)		7	6	11	6	30	
Mittelwert (Jahre)		19,7	21,2	18,7	20	19,7	
Standardabw.		4,4	5,5	2,5	6,3	4,3	
Min.		16	17	16	13	13	
Max.		27	30	23	30	30	
Dauer des Rauchens (Jahre)							
Anzahl (Pat)		7	6	11	5	29	
Mittelwert (Jahre)		33,9	28,7	31,9	26,6	30,8	
Standardabw.		6,4	8,2	7,5	11,3	8,1	
Min.		26	15	19	10	10	
Max.		42	34	42	42	42	

Tabelle 3 Risikofaktoren

		Placebo	TMZ 3 mg/ml	TMZ 6 mg/ml	TMZ 16 mg/ml	gesamt
Hypercholesterinämie						
Nein	N	8	7	5	6	26
Ja	N	4	5	9	6	24
Gesamt-Cholesterin (mmol/l)						
Anzahl		4	7	9	6	26
Mittelwert		6,025	5,873	6,166	5,93	6,011
Standardabw.		0,9	1,026	1,011	0,947	0,934
Min.		4,78	4,47	4,58	4,5	4,47
Max.		6,88	7,21	8,04	7,01	8,04
Triglyceride im Serum (mmol/l)						
Anzahl		4	7	9	6	26
Mittelwert		1,575	2,201	2,958	1,992	2,318
Standardabw.		0,457	0,888	1,282	1,004	1,099
Min.		1,11	1,03	1,12	1,13	1,03
Max.		2,16	3,48	4,28	3,69	4,28
Diabetes mellitus?						
Nein	N	12	11	12	12	26
Ja	N	0	1	2	0	24
Typ I oder II						
Nicht speziell	N	12	11	12	12	47
Typ I	N	0	1	0	0	1
Typ II	N	0	0	2	0	2
Hypertonie						
Nein	N	6	8	8	7	29
Ja	N	6	4	6	5	21

Tabelle 4 Vorgeschichte der Herzerkrankung : Angina Pectoris

		Placebo	TMZ 3 mg/ml	TMZ 6 mg/ml	TMZ 16 mg/ml	gesamt
Angina Pectoris -Beschwerden?						
Nein	N	0	5	0	1	6
Ja	N	12	7	14	11	44
Stabile A.P.?						
Nein	N	0	5	1	1	7
Ja	N	12	7	13	11	43
Belastungsabhängige A.P. ?						
Nein	N	2	6	2	2	12
Ja	N	10	6	12	12	38
Pektanginöse Beschwerden in Ruhe ?						
Nein	N	10	11	11	11	39
Ja	N	2	1	3	3	11
Instabile A.P. ?						
Nein	N	12	12	14	12	50
Myokard Infarkt ?						
Nein	N	4	5	5	8	22
Ja	N	8	7	9	4	28
A.P.-Anfälle pro Woche						
Mittelwert		7	6,5	26,8	20,6	18,2
Stadardabw.		4,2	0,7	20,1	11	14,6
Min.		4	6	10	3	3
Max.		10	7	56	30	56

Ergebnisse

Alle durchgeführten Tests für die verschiedenen Parameter vor der Gabe von Verum bzw. Placebo in D2 zeigen, daß alle Gruppen vergleichbar waren. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied während D2.

Aber auch während D3 und D4 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Teilnehmern unter Gabe von TMZ (3 mg, 6 mg, 16 mg) und Placebo.

Die statistische Einzelberechnungen finden sich in Tabellen 5a bis 8 auf Seite 21 bis 24.

Tabelle 5a: Tabelle aller Meßdaten (ST-Streckenniveau, Blutdruck, Herzfrequenz), Patienten (N), Mittelwerte (Mean), Standardabweichungen (Std. Deviation), Minimum, Maximum während der zweiten Dilatation (D2)

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
D2STO-max	48	49,1667	38,6382	0,00	180,00
D2dHR	48	-1,7000	6,2073	-16,00	19,00
D2dP	48	1,9792	9,2500	-21,00	26,00
D2dST	48	-0,0060	0,3222	-0,80	1,20
D2HRO	48	80,3750	14,9476	50,00	120,00
D2HREnd	48	82,0750	15,0987	48,00	117,50
D2STmax-O	47	131,9149	55,3895	30,00	240,00
D2PO	48	116,9167	17,3225	80,50	158,00
D2Pend	48	114,9375	17,7484	82,00	148,00
D2Quant A.P.	48	1,4583	1,1431	0,00	3,00
D2STO	48	-0,0068	0,1852	-0,50	0,40
D2STmax	48	-0,1206	0,3818	-1,20	1,00
Dose TMZ	48	6,3750	6,0093	0,00	16,00

Tabelle 5b: Kruskal-Wallis-Test mit allen untersuchten Meßdaten während der zweiten Dilatation (D2)

	D2STO-max	D2dHR	D2dP	D2dST	D2HRO	D2HREnd	D2STmax-O	D2PO
Chi-Square	1,913	0,804	1,602	4,334	0,264	0,109	1,843	2,99
df	3	3	3	3	3	3	3	3
Asymp. Sig	0,561	0,848	0,659	0,228	0,967	0,991	0,606	0,393

	D2Pend	D2Quant	D2STO	D2STmax
Chi-Square	4,034	2,018	0,986	3,32
df	3	3	3	3
Asymp. Sig	0,258	0,569	0,805	0,345

Tabelle 6a: Tabelle aller Meßdaten (ST-Streckenniveau, Blutdruck, Herzfrequenz), Patienten (N), Mittelwerte (Mean), Standardabweichungen (Std. Deviation), Minimum, Maximum während der dritten Dilatation (D3)

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
dST(D3-D2)	48	0,0220	0,3459	-0,70	1,25
D3STO-max	46	44,5652	35,6967	0,00	180,00
D3dHR	48	-1,0104	7,8276	-19,50	23,50
D3dP	48	0,6250	7,1545	-19,00	23,00
D3dST	48	-0,0400	0,3037	-0,90	0,75
D3HRO	48	80,6458	15,9910	51,00	119,00
D3HRend	48	81,6563	15,2438	50,50	120,00
D3STmax-O	45	113,5556	66,9856	0,00	240,00
D3PO	48	114,8542	16,9859	86,50	159,50
D3Pend	48	114,2292	16,9705	80,00	159,00
D3Quant A.P.	48	1,2813	1,0614	0,00	3,00
D3STO	47	0,0680	0,1943	0,85	0,30
D3STmax	48	-0,0900	0,3081	-1,05	0,85
Dose TMZ	48	6,3750	6,0093	0,00	16,00

Tabelle 6b: Kruskal-Wallis-Test aller untersuchten Meßdaten (ST-Streckenniveau, Blutdruck, Herzfrequenz) während der dritten Dilatation (D3)

	dST(D3-D2)	D3STO-max	D3dHR	D3dP	D3dST	D3HRO	D3HRend
Chi-Square	2,239	1,766	3,073	1,166	2,617	0,108	0,282
df	3	3	3	3	3	3	3
Asymp. Sig.	0,524	0,622	0,381	0,761	0,455	0,991	0,963

	D3STmax-O	D3PO	D3Pend	D3Quant	D3STO	D3STmax
Chi-Square	2,287	3,081	2,38	1,973	2,081	1,717
df	3	3	3	3	3	3
Asymp. Sig.	0,515	0,379	0,497	0,578	0,556	0,633

Tabelle 7a: Tabelle aller Meßdaten (ST-Streckenniveau, Blutdruck, Herzfrequenz), Patienten (N), Mittelwerte (Mean), Standardabweichungen (Std. Deviation), Minimum, Maximum während der vierten Dilatation (D4)

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
dST(D4-D2)	48	-0,0230	0,3959	-1,55	1,00
D4STO-max	47	44,2553	38,0357	0,00	180,00
D4dHR	47	-1,2766	7,4278	-20,50	19,00
D4dP	48	2,8646	8,6515	-11,00	33,50
D4dST	48	-0,0830	0,2152	-0,70	0,35
D4HRO	47	79,2021	15,8744	48,00	130,00
D4HRend	47	80,4787	14,9543	50,00	125,00
D4STmax-O	47	101,2766	66,9399	0,00	240,00
D4PO	47	116,6170	18,1069	82,50	158,50
D4Pend	47	113,6915	17,3282	79,00	161,00
D4Quant A.P.	47	1,0745	1,0053	0,00	3,00
D4STO	47	-0,1285	0,2767	-1,00	0,25
D4STmax	47	-0,0430	0,1952	-0,60	0,35
Dose TMZ	48	6,3750	6,0093	0,00	16,00

Tabelle 7b: Kruskal-Wallis-Test aller untersuchten Meßdaten (ST-Streckenniveau, Blutdruck, Herzfrequenz) während der vierten Dilatation (D4)

	dST(D4-D2)	D4STO-max	D4dHR	D4dP	D4dST	D4HRO	D4HRend
Chi-Square	3,063	0,966	4,119	2,475	0,191	0,352	0,992
df	3	3	3	3	3	3	3
Asymp. Sig	0,382	0,809	0,249	0,48	0,979	0,95	0,803

	D4STmax-O	D4PO	D4dPend	D4Quant	D4STO	D4STmax
Chi-Square	2,321	0,898	1,265	1,971	0,702	0,461
df	3	3	3	3	3	3
Asymp. Sig	0,509	0,826	0,737	0,578	0,873	0,927

Tabelle 8: Mann-Whitney-Test der zwei Patientengruppen (TMZ 16 mg, Placebo) während der vierten Dilatation (D4)

	dST(D4-D2)	D4STO-max	D4dHR	D4dP	D4dST	D4HRO	D4HREnd
Mann-Whitney U	43,000	55,500	48,000	59,000	60,500	58,000	57,500
Wilcoxon W	109,000	133,500	126,000	137,000	126,500	136,000	123,500
Z	-1,417	-0,653	-1,112	-0,432	-0,339	-0,496	-0,524
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,156	0,514	0,266	0,666	0,735	0,620	0,600
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,169(a)	,525(a)	,288(a)	,695(a)	,740(a)	,561(a)	,608(a)

	D4STmax-O	D4PO	D4dPend	D4Quant	D4STO	D4STmax
Mann-Whitney U	61,500	62,000	60,000	62,500	59,500	59,000
Wilcoxon W	127,500	128,000	126,000	140,000	137,500	137,000
Z	-0,278	-0,246	-0,370	-0,220	-0,401	-0,433
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,781	0,805	0,711	0,826	0,688	0,665
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	0,786(a)	0,833(a)	0,740(a)	0,833(a)	0,695(a)	0,695(a)

Maximale ST-Strecken-Änderung im Vergleich zum Ausgangswert

In den folgenden Tabellen und Diagrammen wurden die individuellen Meßwerte zum Ausgangszeitpunkt der ST-Strecke (ST0) mit der maximalen Änderung der ST-Strecke (ST-max.) während der jeweiligen Okklusionen verglichen. Dabei wurden die Differenzen zwischen der STmax. und ST0 in jedem Dilatationsvorgang berechnet (dST) und miteinander verglichen, also dST-D2 mit dST-D3 und mit dST-D4.

Wie ersichtlich ist hier keine Reduktion der STmax. in D3 und D4 im Vergleich zu D2 zu erkennen (siehe Tab. 9 auf Seite 26). Die hierzu gehörenden Abbildungen sind auf Seite 27 bis 30 zu finden.

Tabelle 9: Max. Änderungen der ST- Strecke im i.c. EKG (mV) während der drei verglichenen Dilatationen (D2, D3, D4) in den vier Patientengruppen (Placebo, TMZ 3 mg, 6 mg, 16 mg)

Pat.-Name	D2			D3				D4			
				dST				dST			
	STO	STmax	dST	STO	STmax	dST (D3-D2)		STO	STmax	dST (D4-D2)	
Placebo											
HOL	0,1	0,2	0,1	0,05	0,15	0,1	0	0,15	0,03	-0,12	-0,22
BAR	-0,3	0,05	0,35	-0,25	-0,35	-0,1	-0,45	-0,2	-0,35	-0,15	-0,5
GLA	0,2	0	-0,2	0,15	0,03	-0,12	0,08	0,05	0	-0,05	0,15
BIB	-0,2	0,05	0,25	-0,2	0,05	0,25	0	-0,05	0,15	0,2	-0,05
HEE	0,05	0,2	0,15	0	0,15	0,15	0	0,05	-0,03	-0,08	-0,23
KRO	0,4	-0,35	-0,75	0,05	-0,15	-0,2	0,55	0,25	0,1	-0,15	0,6
AND	-0,2	1	1,2	0,1	0,85	0,75	-0,45	-0,3	-0,65	-0,35	-1,55
ISB	0	-0,15	-0,15	0	-0,1	-0,1	0,05	0	-0,3	-0,3	-0,15
KOC	-0,05	-0,06	-0,01	0	-0,7	-0,7	-0,69	0	-0,7	-0,7	-0,69
KNO	-0,1	-0,2	-0,1	-0,13	-0,05	0,08	0,18	-0,05	0,25	0,3	0,4
SCH	-0,2	0	0,2	-0,2	-0,07	0,13	-0,07	-0,15	-0,03	0,12	-0,08
TMZ 3 mg											
SCH.P	0,2	0,4	0,2	0,05	-0,05	-0,1	-0,3	0	-0,2	-0,2	-0,4
NOW	0,1	0,15	0,05	0,15	0,05	-0,1	-0,15	0,1	0,15	0,05	0
REN	-0,3	0	0,3	-0,2	0,05	0,25	-0,05	-0,35	-0,1	0,25	-0,05
DEN	0	-0,2	-0,2	0	-0,4	-0,4	-0,2	0,15	-0,3	-0,45	-0,25
EMI	-0,1	-0,3	-0,2	-0,15	-0,35	-0,2	0	-0,15	-0,3	-0,15	0,05
COR	0	-0,2	-0,2	0	-0,2	-0,2	0	0,1	-0,2	-0,3	-0,1
KRE	0	-0,3	-0,3	-0,05	-0,1	-0,05	0,25	-0,05	0,05	0,1	0,4
DRE	-0,15	-0,5	-0,35	0,1	-0,5	-0,6	-0,25	0,1	-0,1	-0,2	0,15
FIE	-0,05	-0,3	-0,25	0	-0,2	-0,2	0,05	-0,1	0,05	0,15	0,4
MIG	-0,1	-0,3	-0,2	-0,05	-0,25	-0,2	0	-0,03	-0,1	-0,07	0,13
DOR	-0,3	-0,45	-0,15	-0,25	0,1	0,35	0,5	-0,1	-0,05	0,05	0,2
HEL	0,25	0,4	0,15	0,3	0,25	-0,05	-0,2	0,35	0,25	-0,1	-0,25
TMZ 6 mg											
GEO	0,4	0,4	0	0,05	0,4	0,35	0,35	0,03	0,05	0,02	0,02
LAN	0,1	-0,15	-0,25	n.m.	0,05	0,05	0,3	0	0	0	0,25
VOG	0,15	0,3	0,15	0,2	0,05	-0,15	-0,3	0,3	0,1	-0,2	-0,35
CHR	-0,2	0,2	0,4	0	0,3	0,3	-0,1	0	-0,1	-0,1	-0,5
FRI. E	0	-0,13	-0,13	0,03	-0,05	-0,08	0,05	0	0	0	0,13
FRI. W	-0,2	0	0,2	-0,1	0,05	0,15	-0,05	-0,05	-0,15	-0,1	-0,3
ABT	-0,4	-0,8	-0,4	-0,2	0,3	0,5	0,9	-0,1	0,25	0,35	0,75
SCH. R	0	-0,05	-0,05	0	-0,03	-0,03	0,02	n.m.	n.m.	0	0,05
KNE	-0,15	-0,3	-0,15	-0,2	-0,35	-0,15	0	-0,25	-0,5	-0,25	-0,1
TIL	-0,55	-0,75	-0,2	-0,55	-1,05	-0,5	-0,3	-0,6	-1	-0,4	-0,2
TRI	-0,05	-0,15	-0,1	0	-0,15	-0,15	-0,05	0,1	-0,15	-0,25	-0,15
HUS	-0,3	-0,6	-0,3	-0,1	-0,3	-0,2	0,1	-0,1	-0,45	-0,35	-0,05
HAH	0	0,3	0,3	0,03	0	-0,03	-0,33	0,03	0,25	0,22	-0,08
TMZ 16 mg											
POC	0,2	0,1	-0,1	0,1	0,05	-0,05	0,05	0,15	0,2	0,05	0,15
FLE	0,1	0	-0,1	0,1	0	-0,1	0	0,1	0	-0,1	0
KRO	-0,2	-0,4	-0,2	0,4	-0,5	-0,9	-0,7	-0,4	-0,3	0,1	0,3
BRA	0,05	-0,03	-0,08	0	-0,03	-0,03	0,05	-0,05	0,2	0,25	0,33
REY	-0,15	-0,05	0,1	-0,2	-0,1	0,1	0	-0,15	-0,4	-0,25	-0,35
KLO	-0,06	0,13	0,19	-0,04	0,15	0,19	0	0,1	-0,01	-0,11	-0,3

Abb. 4: Die Ausgangswerte der ST-Strecke (ST0) der einzelnen Patienten vor der zweiten Dilatation sind auf der Abszisse für alle vier Therapiegruppen aufgetragen. Die Gruppen sind auf der Y-Achse (0=Placebo, 1=TMZ 3 mg, 2=TMZ 6 mg, 3= TMZ 16 mg) separat aufgetragen und gegenübergestellt.

Die statistischen Berechnungen (Tab. 5b, 6b, 7b) zeigen keinen Unterschied zwischen den in Abb. 4 bis 6 abgebildeten Gruppen.

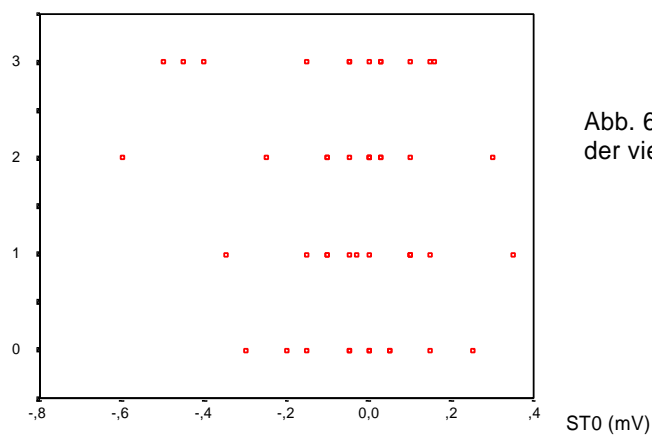
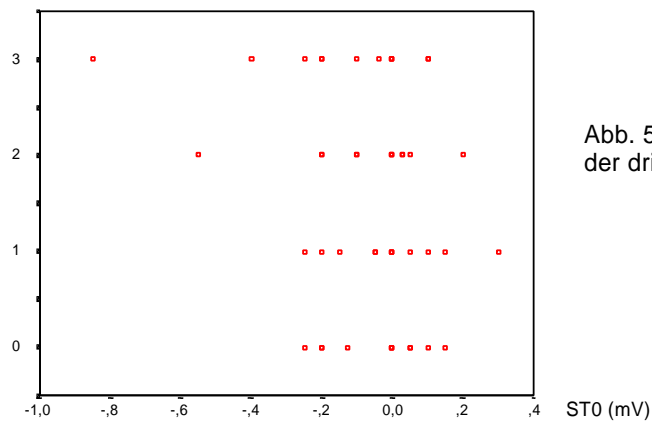
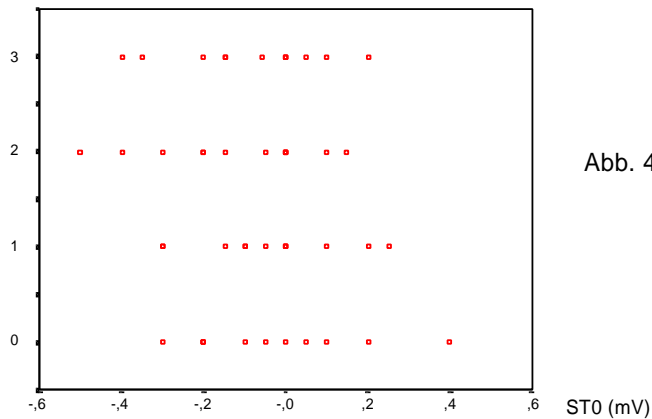


Abb. 7: Die maximale ST-Strecken-Änderungen der einzelnen Patienten während der zweiten Dilatation sind auf der Abszisse für alle vier Therapiegruppen aufgetragen. Die Gruppen sind auf der Y-Achse (0=Placebo, 1=TMZ 3mg, 2=TMZ 6 mg, 3=TMZ16 mg) separat aufgetragen und gegenübergestellt.

Die statistischen Berechnungen (Tab. 5b, 6b, 7b) zeigen keinen Unterschied zwischen den in Abb. 7 bis 9 abgebildeten Gruppen.

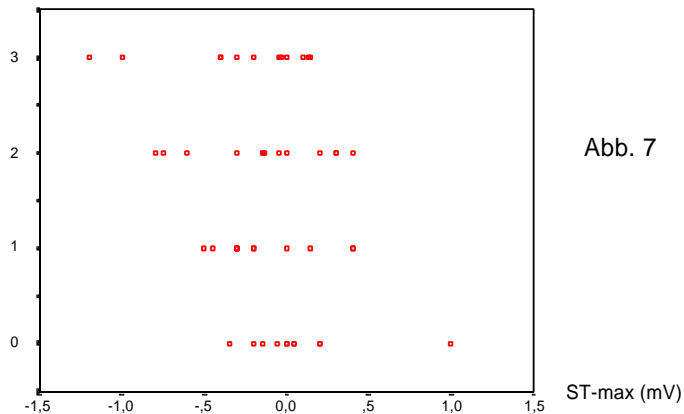


Abb. 7

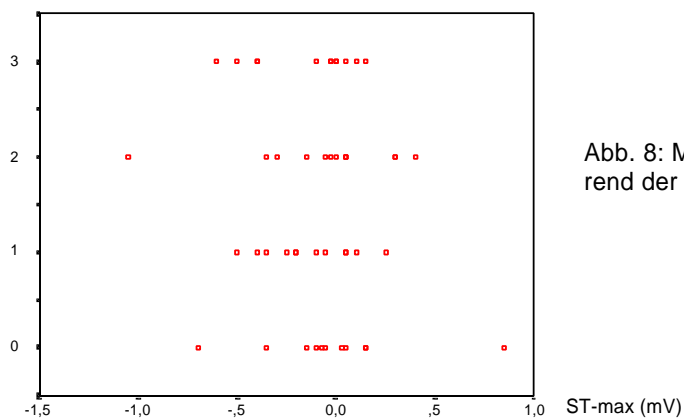


Abb. 8: Maximale ST-Strecken-Änderung während der dritten Dilatation. (Erklärung s Abb. 7)

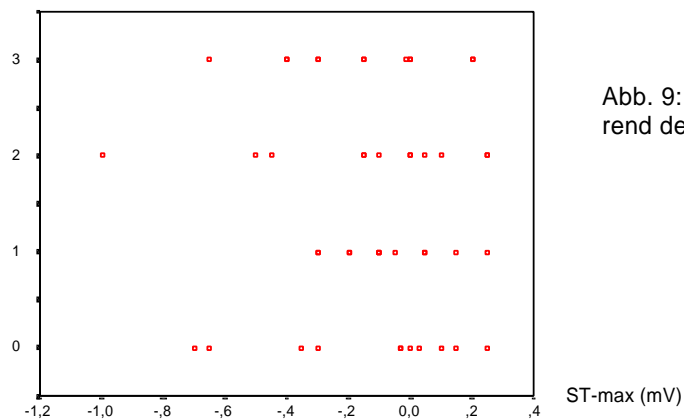


Abb. 9: Maximale ST-Strecken-Änderung während der vierten Dilatation. (Erklärung s Abb. 7)

Abb. 10: Die ST-Strecken-Differenzen (dST) zwischen der maximalen ST-Strecken-Veränderung (ST-max) und der ST-Streckenniveau zum Ausgangszeitpunkt (ST0) für einzelnen Patienten während der zweiten Dilatation sind auf der Abszisse für alle vier Therapiegruppen aufgetragen. Die Gruppen sind auf der Y- Achse (0=Placebo, 1=TMZ 3mg, 2=TMZ 6 mg, 3 =TMZ 16 mg) separat aufgetragen und gegenübergestellt.

Die statistische Berechnungen (Tab. 5b, 6b, 7b) zeigen keinen Unterschied zwischen den in Abb. 10 bis 12 abgebildeten Gruppen.

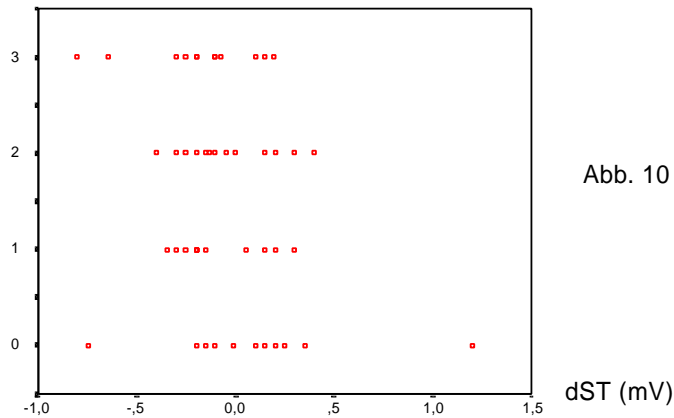


Abb. 10

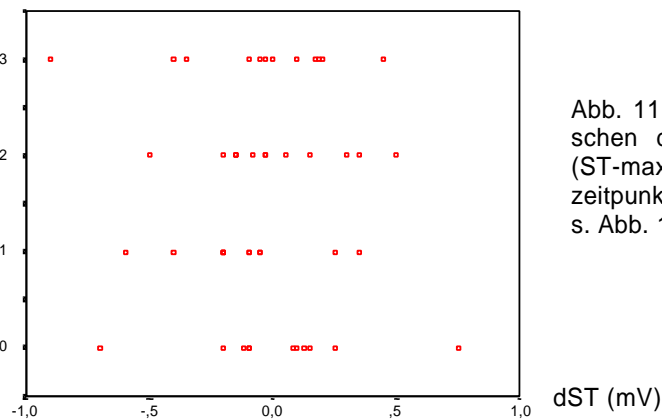


Abb. 11 : Die ST-Strecken-Differenzen (dST) zwischen der maximalen ST-Strecken-Veränderung (ST-max) und ST-Streckeniveau zum Ausgangszeitpunkt während der dritten Dilatation (Erklärung s. Abb. 10)

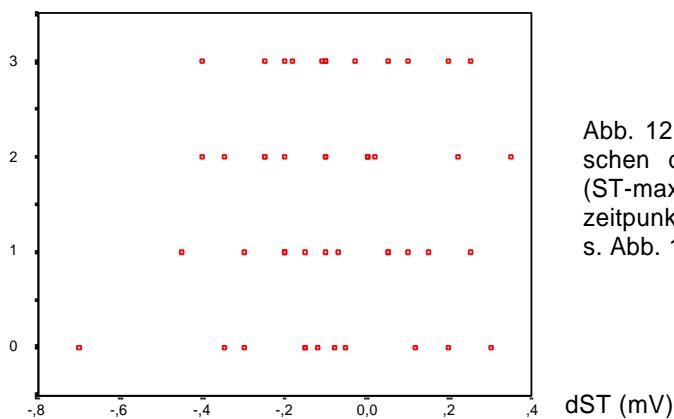


Abb. 12 : Die ST-Strecken-Differenzen (dST) zwischen der maximalen ST-Strecken-Veränderung (ST-max) und ST-Streckeniveau zum Ausgangszeitpunkt während der vierten Dilatation (Erklärung s. Abb. 10)

Abb. 13: Die ST-Strecken-Differenzen (dST) zwischen der zweiten und der dritten Dilatation $dST(D3-D2)$ der einzelnen Patienten sind auf der Abszisse für alle vier Therapiegruppen aufgetragen. Die Gruppen sind auf der Y-Achse (0=Placebo, 1=TMZ 3 mg, 2=TMZ 6 mg, 3= TMZ 16 mg) separat aufgetragen und gegenübergestellt.

Die statistischen Berechnungen (Tab. 5b, 6b, 7b) zeigen keinen Unterschied zwischen den in Abb. 13 und 14 abgebildeten Gruppen.

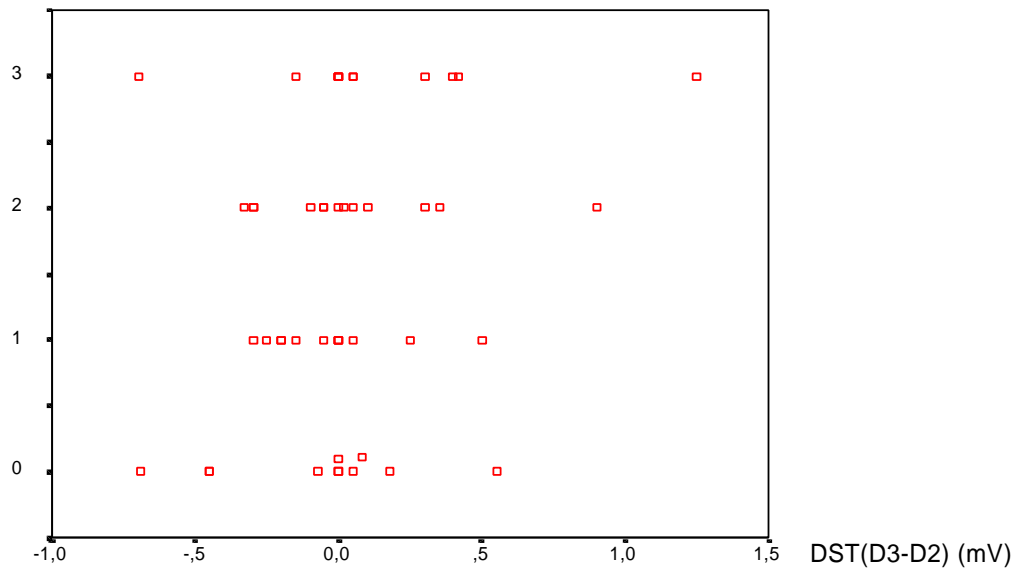
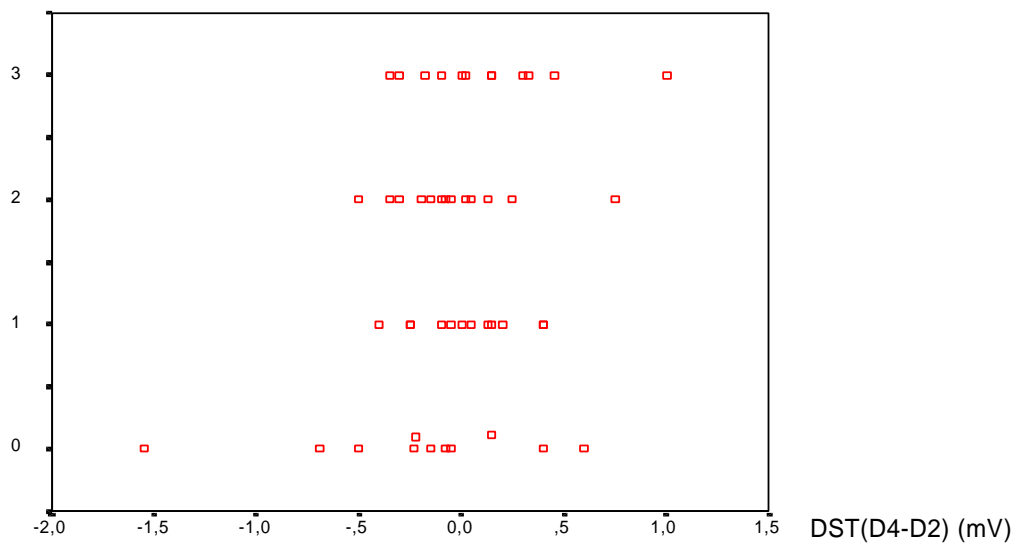


Abb. 14: Die ST-Strecken-Differenzen (dST) zwischen der zweiten und der vierten Dilatation $dST(D4-D2)$ der einzelnen Patienten sind auf der Abszisse für alle vier Therapiegruppen aufgetragen. (Erklärung s. Abb. 13)



Ausbildungs- und Rückbildungszeit der ischämiebedingten ST-Strecken - Änderungen

Die Zeiten bis zur max. ST-Strecken Änderungen und die Zeiten bis zur Rückbildung der Ischämie wurden bei jedem Okklusionsabschnitt gemessen und miteinander verglichen. Dabei konnte weder ein verspäteter Beginn der Ischämie noch eine Verkürzung der Ischämiedauer in den vier Gruppen (Verum und Placebo) festgestellt werden (siehe Tabelle 10). Die hierzu gehörenden Abbildungen befinden sich auf Seite 33 bis 34.

Tabelle 10 Ausbildungs- (0-max) und Rückbildungszeiten (max-0) der ischämiebedingten Änderungen der ST-Strecke während der drei verglichenen Dilatationen (D2, D3, D4) in den vier Patientengruppen (Placebo, TMZ 3 mg, 6 mg, 16 mg)

Pat.-Name	D2		D3		D4	
	O-max.	max.-O	O-max	max.-O	O-max	max.-O
Placebo						
HOL	20	100	40	50	20	40
BAR	80	150	50	100	60	100
GLA	100	210	80	210	120	150
BIB	60	120	20	80	30	50
KRO	40	120	30	60	60	80
AND	40	100	10	100	40	120
ISB	100	180	30	180	30	120
KOC	30	80	30	80	30	100
KNO	10	30	10	50	20	50
SCH	100	150	80	240	100	120
HEE	50	60	20	50	10	20
TMZ 3 mg						
SCH. P	60	240	n.m.	n.m.	50	240
NOW	20	100	10	100	10	80
REN	80	150	100	150	100	240
DEN	10	150	60	240	40	80
EMI	50	120	60	100	40	120
COR	20	210	40	210	80	240
HEL	0	150	80	n.m.	20	210
KRE	50	80	50	100	40	50
DRE	30	80	40	80	20	120
FIE	40	180	0	10	10	100
MIG	100	210	50	180	30	100
DÖR	20	100	40	80	0	10
TMZ 6 mg						
GEO	40	240	50	100	20	50
LAN	30	120	20	30	0	0
VOG	150	210	10	150	120	150
CHR	10	100	10	60	40	100
FRI. E	50	150	40	210	0	0
FRI. W	20	80	10	100	20	50
ABT	10	100	100	120	40	60
SCH. R	30	100	30	100	n.m.	n.m.
KNE	50	120	50	240	50	120
TIL	30	100	n.m.	n.m.	40	120
TRI	60	100	60	80	60	80
HUS	60	120	100	120	80	100
HAH	120	240	120	180	120	180
TMZ 16 mg						
POC	10	100	60	80	30	40
FLE	30	60	10	30	10	20
KRO	10	180	40	180	20	100
BRA	30	180	60	80	20	30
REY	20	80	60	80	60	240
KLÖ	100	150	30	180	30	150
SCH. F	50	n.m.	10	100	50	60
BEC	180	240	180	210	180	210
DOE	40	100	40	50	10	60
MUE	80	150	30	180	80	150
SCH. E	10	60	0	0	40	150
TOR	30	50	0	0	0	0

Abb. 15 : Die Ausbildungszeiten der maximalen ST-Strecken-Änderungen (ST0-max) der einzelnen Patienten während der zweiten Dilatation sind auf der Abszisse für alle vier Therapiegruppen aufgetragen. Die Gruppen sind auf der Y-Achse (0=Placebo, 1=TMZ 3 mg, 2= TMZ 6 mg, 3= TMZ 16 mg) separat aufgetragen und gegenübergestellt.

Die statistischen Berechnungen (Tab. 5b, 6b, 7b) zeigen keinen Unterschied zwischen den in Abb. 15 bis 17 abgebildeten Gruppen.

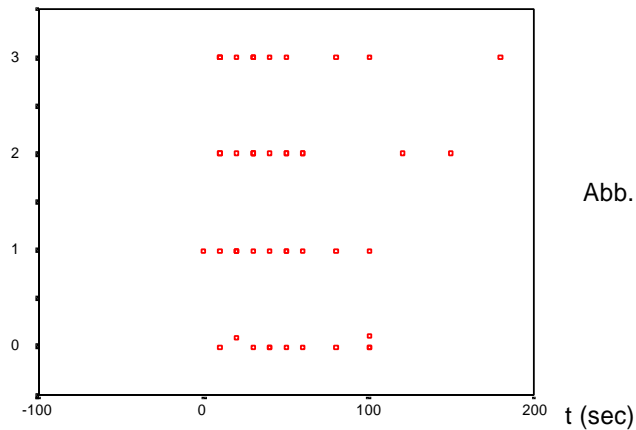


Abb. 15

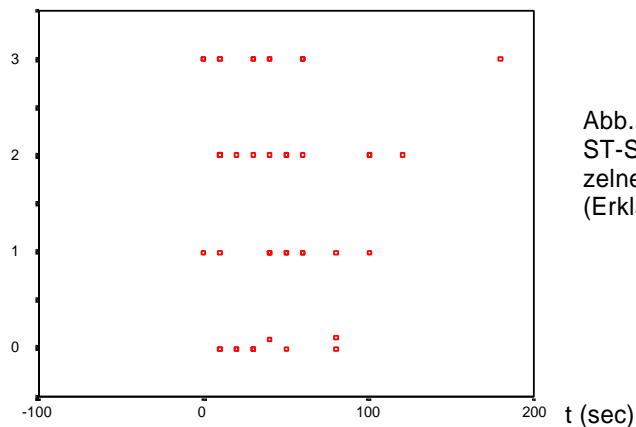


Abb.16: Die Ausbildungszeiten der maximalen ST-Strecken-Änderungen (ST0-max) der einzelnen Patienten während der dritten Dilatation (Erklärung s. Abb. 15).

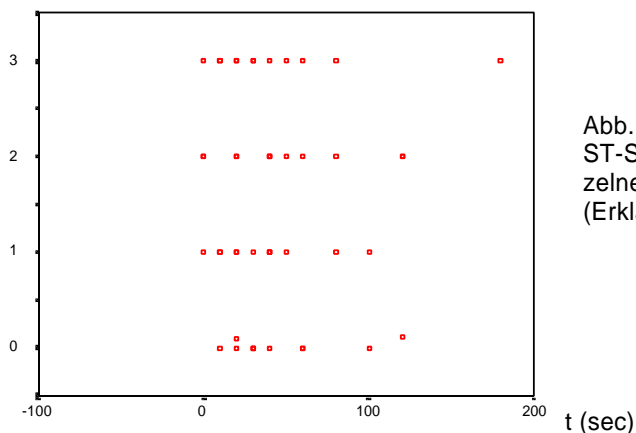


Abb.17: Die Ausbildungszeiten der maximalen ST-Strecken-Änderungen (ST0-max) der einzelnen Patienten während der vierten Dilatation (Erklärung s. Abb. 15).

Abb. 18: Die Rückbildungszeiten der maximalen ST-Strecken-Änderungen (STmax-0) der einzelnen Patienten während der zweiten Dilatation sind auf der Abszisse für alle vier Therapiegruppen aufgetragen. Die Gruppen sind auf der Y-Achse (0=Placebo, 1=TMZ 3 mg, 2= TMZ 6 mg, 3=TMZ 16 mg) separat aufgetragen und gegenübergestellt.

Die statistischen Berechnungen (Tab. 5b, 6b, 7b) zeigen keinen Unterschied zwischen den in Abb. 18 bis 20 abgebildeten Gruppen.

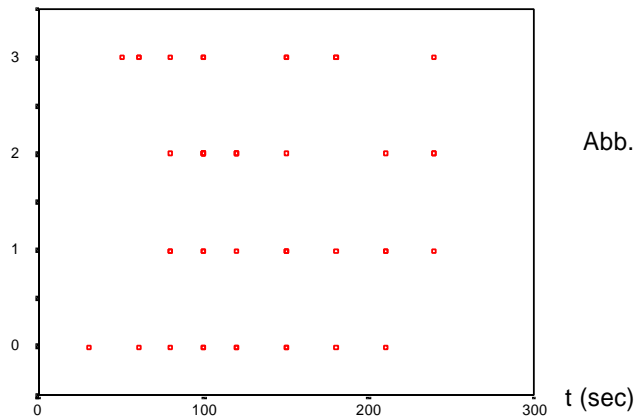


Abb. 18

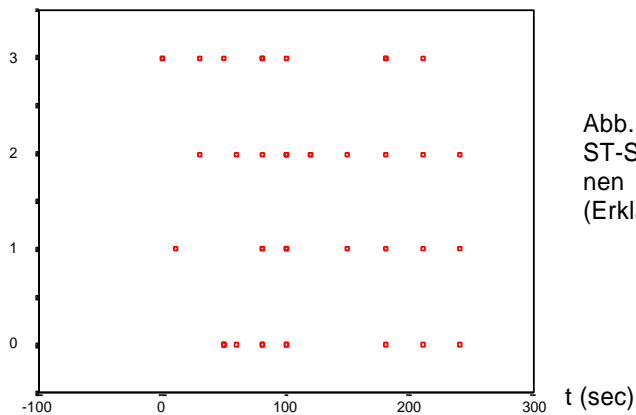


Abb.19: Die Rückbildungszeit der maximalen ST-Strecken-Änderungen (Stmax-0) der einzelnen Patienten während der dritten Dilatation (Erklärung s. Abb. 18).

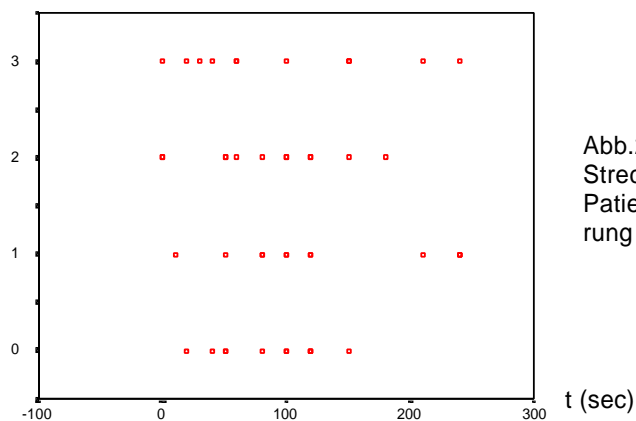


Abb.20: Die Rückbildungszeit der maximalen ST-Strecken-Änderungen (Stmax-0) der einzelnen Patienten während der vierten Dilatation (Erklärung s. Abb. 18).

Beurteilung der TMZ-Wirkung auf die Hämodynamik

Es wurden die Ausgangswerte des invasiv gemessenen systemischen Blutdruckes (P0) vor jedem Dilatationsbeginn (-10 sec) registriert und mit dem Mittelwert der letzten drei Messungen (Pend) unter Okklusion verglichen. Ebenso wurden die Ausgangswerte der Herzfrequenz (HR0) vor jedem Dilatationsbeginn (-10 sec) gemessen und mit dem Mittelwert der Herzfrequenz gegen Ende der Dilatation (HREnd) unter Okklusion verglichen (Bestimmt aus den letzten vier Herzaktionen). Dabei konnte kein deutlicher Unterschied zwischen dem Ausgangswert und dem Endwert in D2, D3 und D4 der verschiedenen Gruppen festgestellt werden (siehe Tabellen 11 und 12 auf Seite 36 bis 37). Die hierzu gehörenden Abbildungen sind auf Seite 38 bis 41 zu finden.

Tabelle 11 Änderungen des systemischen Mitteldruckes (Pend und PO) während der drei verglichenen Dilatationen (D2, D3, D4) in den vier Patientengruppen (Placebo, TMZ 3 mg, 6 mg, 16 mg)

Pat.-Name	D2			D3			D4		
	P0	Pend	dP	P0	Pend	dP	P0	Pend	dP
Placebo									
HOL	127	111	16	124	101	23	126	106,5	19,5
BAR	108	106	2	113	108	5	110,5	110	0,5
GLA	103	108	-5	102	110	-8	100	110,5	-10,5
BIB	111,5	106,5	5	119,5	113	6,5	111,5	107	4,5
HEE	104	98	6	102	101	1	105	106	-1
KRO	126	125,5	0,5	120,5	126	-5,5	143	133	10
AND	95	99	-4	100,5	99	1,5	100	95	5
ISB	158	141,5	16,5	159,5	159	0,5	158	161	-3
KOC	138	125	13	136	122	14	135,5	125	10,5
KNO	114	109,5	4,5	106	101	5	104,5	101	3,5
SCH	111	127	-16	111	123	-12	121	126	-5
TMZ 3 mg									
SCH. P	149,5	137	12,5	141	136	5	144	140,5	3,5
NOW	97	95	2	94,5	96,5	-2	96	96,5	-0,5
REN	91	84	7	88	80	8	96	79	17
DEN	119	119	0	107	112	-5	119	116	3
EMI	107,5	102	5,5	103,5	103	0,5	109	101,5	7,5
COR	104,5	93,5	11	103	98	5	99	95	4
HEL	138	148	-10	139	138	1	129	139	-10
KRE	104	121	-17	95	101	-6	94,5	97	-2,5
DRE	130,5	136	-5,5	126	129	-3	119	126	-7
FIE	123,5	120	3,5	119	122	-3	120	117	3
MIG	111,5	89,5	22	92	111	-19	96,5	106	-9,5
DÖR	141,5	142	-0,5	140,5	138	2,5	145	143,5	1,5
TMZ 6 mg									
GEO	132	132	0	137	136	1	140,5	135	5,5
LAN	136	128	8	130	132	-2	129	121	8
VOG	106	105	1	110,5	112	-1,5	139	114	25
CHR	103	103	0	97,5	103	-5,5	107	100,5	6,5
FRI. E	106,5	117	-10,5	105	107	-2	98	109	-11
FRI. W	149	145	4	140,5	140	0,5	136,5	140	-3,5
ABT	106,5	108	-1,5	105	110,5	-5,5	111	111,5	-0,5
SCH. R	103,5	100	3,5	115	112,5	2,5	n.m.	n.m.	0
KNE	111	109	2	111,5	100	11,5	118	110,5	7,5
TIL	107,5	105	2,5	105	100	5	107,5	102,5	5
TRI	83,5	85,5	-2	86,5	82	4,5	88,5	87	1,5
HUS	120,5	94,5	26	102,5	103	-0,5	111,5	102	9,5
HAH	80,5	82	-1,5	90	86	4	88,5	82	6,5
TMZ 16 mg									
POC	127,5	130	-2,5	134	130	4	128	123	5
FLE	113	117,5	-4,5	121	124	-3	123	123	0
KRO	122	129	-7	121,5	130	-8,5	121,5	125	-3,5
BRA	148	143	5	141,5	133	8,5	131	125	6

Tabelle 12 Änderungen der Herzfrequenz während der drei verglichenen Dilatationen (D2, D3, D4) in den vier Patientengruppen (Placebo, TMZ 3 mg, 6 mg, 16 mg)

Pat.-Name	D2			D3			D4		
	HR0	HRend	dHR	HR0	HR end	dHR	HR0	HR end	dHR
Placebo									
HOL	80	96	-16	82	101,5	-19,5	84	97	-13
BAR	73	74	-1	70	73	-3	70	74	-4
GLA	75,5	77,6	-2,1	76	78	-2	74	79	-5
BIB	84	83	1	90	86	4	84	85	-1
HEE	69,5	72	-2,5	74	73	1	70	71	-1
KRO	85	78	7	80	77	3	76	73	3
AMD	105	109	-4	91	108	-17	98	98	0
ISB	63,5	68	-4,5	66	70	-4	64	65	-1
KOC	73	73	0	73	74	-1	89	75	14
KNO	94	94,5	-0,5	90	87	3	84	86,5	-2,5
SCH	83	85	-2	91	89	2	92	77	15
TMZ 3 mg									
SCH. P	80	80	0	75	80	-5	68	76	-8
NOW	73	76	-3	72	77	-5	73	75	-2
REN	61	68,5	-7,5	58	69	-11	61	68,5	-7,5
DEN	56,5	52	4,5	55	50,5	4,5	49,5	59	-9,5
EMI	105	117,5	-12,5	119	120	-1	110	112,5	-2,5
COR	100	90	10	110	86,5	23,5	95	93	2
HEL	61	70	-9	64	64	0	60	62	-2
KRE	80	77	3	79	81	-2	85	84	1
DRE	110	110	0	115	110	5	105	117	-12
FIE	59	62,5	-3,5	56	61	-5	55,5	62	-6,5
MIG	105	101,5	3,5	110	98	12	100	98,5	1,5
DOR	90	86,5	3,5	91	88,5	2,5	91	89	2
TMZ 6 mg									
GEO	77	85,5	-8,5	82	84,5	-2,5	70	90,5	-20,5
LAN	82	74	8	95	78	17	76	74,5	1,5
VOG	78	85,5	-7,5	82	83	-1	100	81	19
CHR	65	76	-11	68,5	75	-6,5	68,5	73	-4,5
FRI. E	81	84	-3	70	81	-11	83	74	9
FRI. W	88	84	4	84	80	4	83	80	3
ABT	90	92	-2	94	96	-2	92	94	-2
SCH. R	77	82	-5	82	81	1	n.m.	n.m.	
KNE	60	63	-3	61	62	-1	62	58	4
TIL	80	87	-7	76	80	-4	78	83,5	-5,5
TRI	81	85	-4	73	78	-5	70	74	-4
HUS	67	48	19	64	53	11	62	50	12
HAH	89	86	3	88	90	-2	90	84	6
TMZ 16 mg									
POC	88	88	0	88	92	-4	84	87	-3
FLE	66	67	-1	67	66	1	64	62	2
KRO	92	100	-8	94	99	-5	90	93	-3
BRA	84	85	-1	82	81	1	76	75	1
REY	87	84	3	82	84	-2	76	80	-4
KLO	120	115	5	115	120	-5	130	125	5
SCH. F	83	88	-5	76	84	-8	75	85	-10
BEC	98	105	-7	86	94	-8	84	86	-2
DOE	69	66,5	2,5	90,5	74	16,5	76	77	-1
MUE	74	79	-5	71	79	-8	72	79	-7
SCH. E	66	68,5	-2,5	62	69	-7	75	79	-4
TOR	50	60	-10	51	54	-3	48	61	-13

Abb. 21: Die Ausgangswerte des systemischen Mitteldruckes (P0) der einzelnen Patienten vor der zweiten Dilatation sind auf der Abszisse für alle vier Therapiegruppen aufgetragen. Die Gruppen sind auf der Y-Achse (0=Placebo, 1=TMZ 3 mg, 2=TMZ 6 mg, 3= TMZ 16 mg) separat aufgetragen und gegenübergestellt

Die statistischen Berechnungen (Tab. 5b, 6b, 7b) zeigen keinen Unterschied zwischen den in Abb. 21 bis 23 abgebildeten Gruppen.

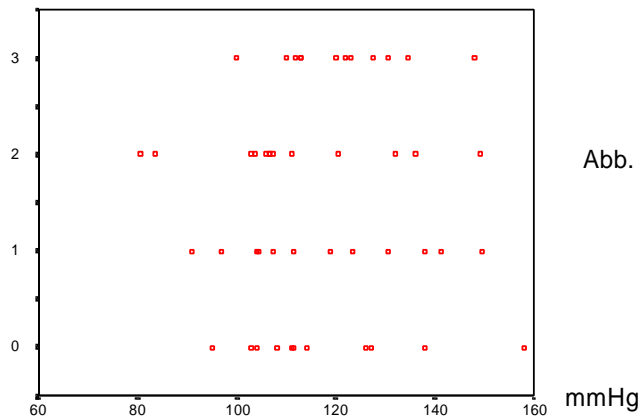


Abb. 21

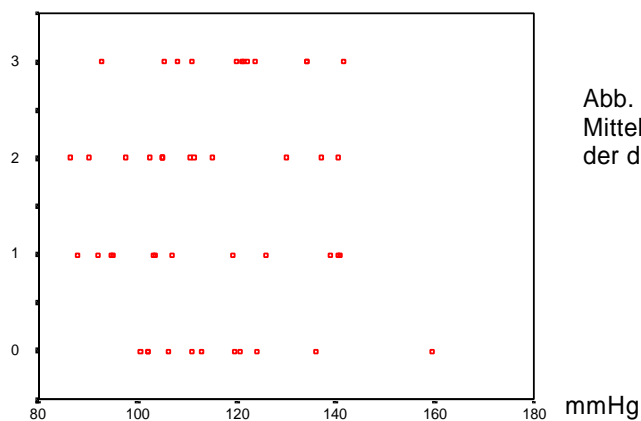


Abb. 22: Die Ausgangswerte des systemischen Mitteldruckes (P0) der einzelnen Patienten vor der dritten Dilatation (Erklärung s. Abb. 21).

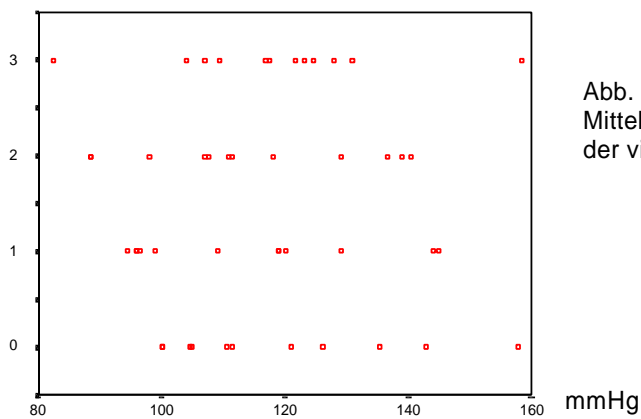


Abb. 23: Die Ausgangswerte des systemischen Mitteldruckes (P0) der einzelnen Patienten vor der vierten Dilatation (Erklärung s. Abb. 21).

Abb. 24: Die Mittelwerte der letzten drei systemischen Blutdruckmessungen am Ende der Dilatation (Pend) der einzelnen Patienten während der zweiten Dilatation sind auf der Abszisse für alle vier Therapiegruppen aufgetragen. Die Gruppen sind auf der Y-Achse (0=Placebo, 1=TMZ 3 mg, 2=TMZ 6 mg, 3= TMZ 16 mg) separat aufgetragen und gegenübergestellt

Die statistischen Berechnungen (Tab. 5b, 6b, 7b) zeigen keinen Unterschied zwischen den in Abb. 24 bis 26 abgebildeten Gruppen.

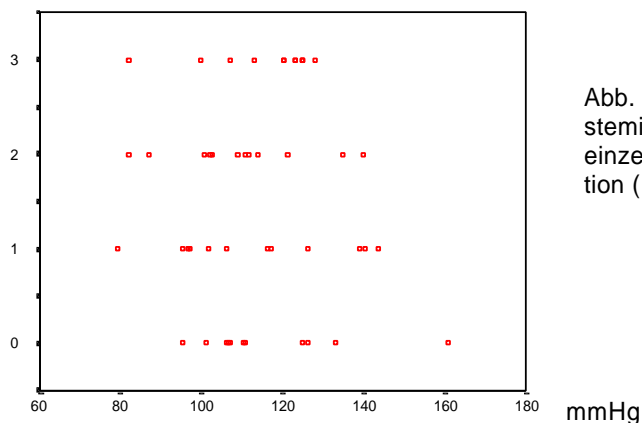
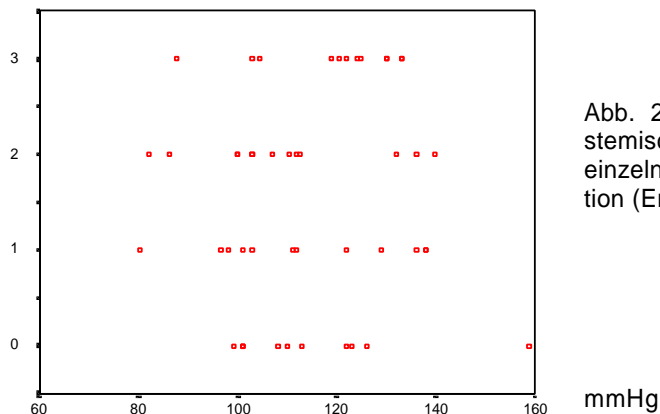
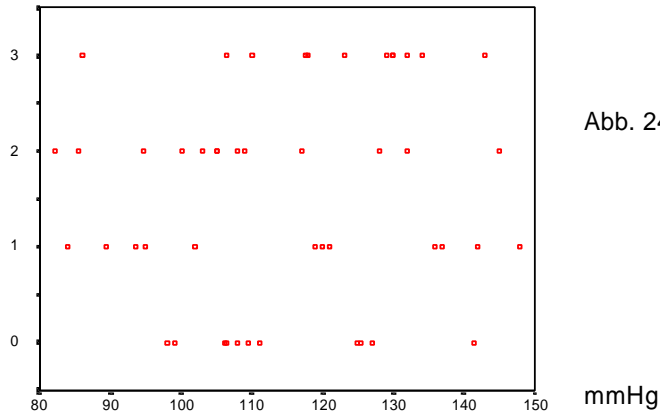


Abb. 27: Die Ausgangswerte der Herzfrequenz (HR0) der einzelnen Patienten vor der zweiten Dilatation sind auf der Abszisse für alle vier Therapiegruppen aufgetragen. Die Gruppen sind auf der Y-Achse (0=Placebo, 1=TMZ 3 mg, 2=TMZ 6 mg, 3=TMZ 16 mg) separat aufgetragen und gegenübergestellt

Die statistischen Berechnungen (Tab. 5b, 6b, 7b) zeigen keinen Unterschied zwischen den in Abb. 27 bis 29 abgebildeten Gruppen.

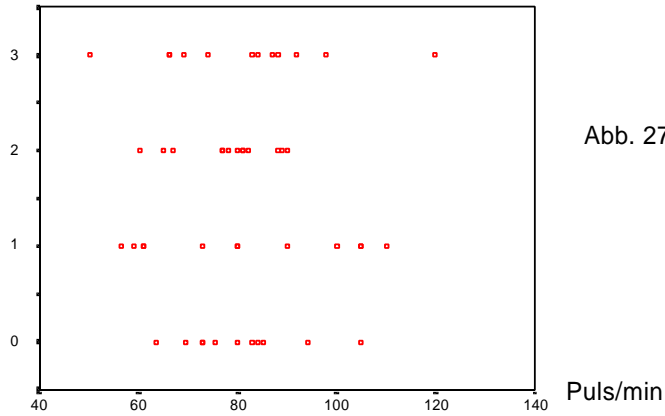


Abb. 27

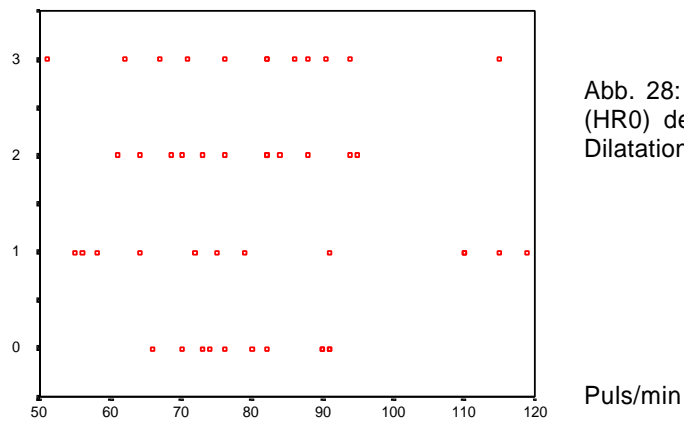


Abb. 28: Die Ausgangswerte der Herzfrequenz (HR0) der einzelnen Patienten vor der dritten Dilatation (Erklärung s. Abb. 27).

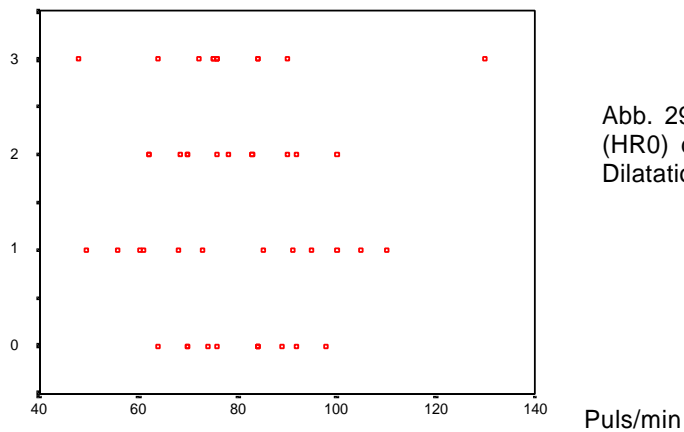
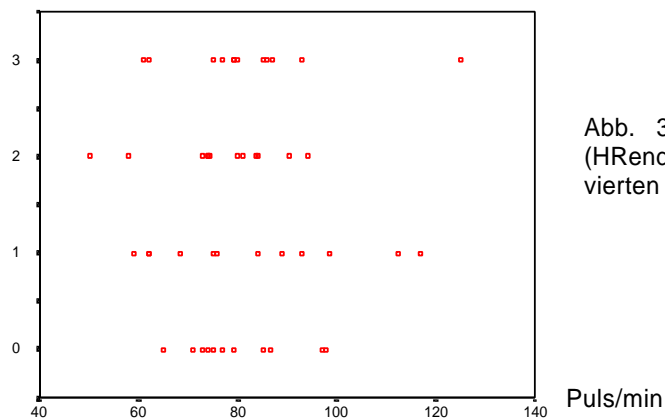
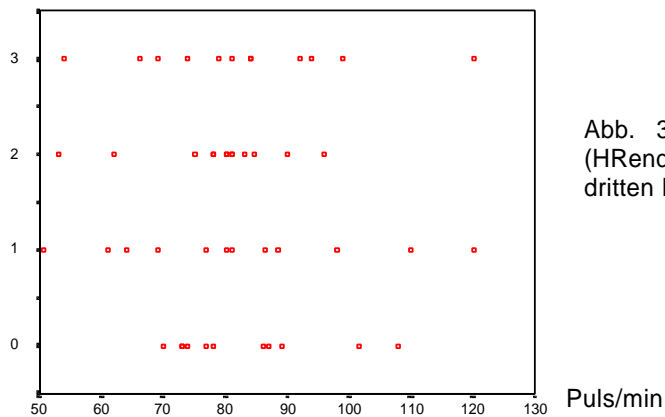
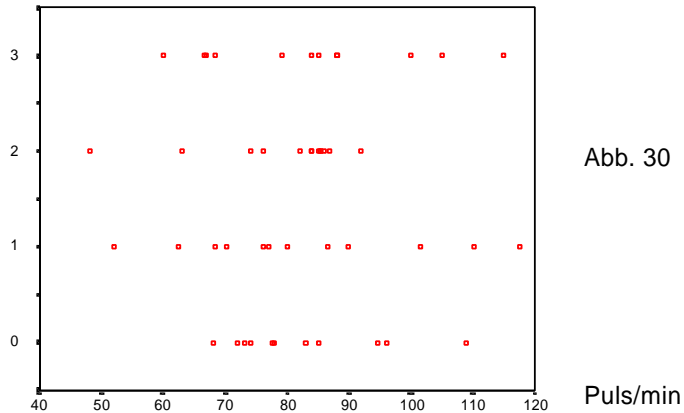


Abb. 29: Die Ausgangswerte der Herzfrequenz (HR0) der einzelnen Patienten vor der vierten Dilatation (Erklärung s. Abb. 27).

Abb. 30: Die Mittelwerte der Herzfrequenz am Ende der Dilatation (HREnd) der einzelnen Patienten während der zweiten Dilatation sind auf der Abszisse für alle vier Therapiegruppen aufgetragen. Die Gruppen sind auf der Y-Achse (0=Placebo, 1=TMZ 3 mg, 2=TMZ 6 mg, 3= TMZ 16 mg) separat aufgetragen und gegenübergestellt

Die statistischen Berechnungen (Tab. 5b, 6b, 7b) zeigen keinen Unterschied zwischen den in Abb. 30 bis 32 abgebildeten Gruppen.



Beeinflussung der pektanginösen Beschwerden durch TMZ

In der folgenden Tabellen wurde der subjektiv eingeschätzte Beschwerdegrad der Patienten während jedes Dilatationsvorgangs in vier Stufen eingegliedert.

Beschwerdegrad:

- keine = 0,
- leichte = 1,
- mäßig = 2,
- sehr = 3,

Nach der Injektion von Trimetazidine 3 mg konnte in 9 Fällen von insgesamt 12 Patienten (75%) eine Besserung des pektanginösen Beschwerdegrades während der folgenden zwei Dilatationen beobachtet werden.

Nach Injektion von TMZ 6 mg zeigten 5 Patienten von insgesamt 13 Patienten (38,5%) eine Besserung des Beschwerdebildes während der weiteren zwei Okklusionsvorgänge.

Mit TMZ 16 mg reagierten 4 von insgesamt 12 Patienten (33,3%) auf die weiteren Dilatationen mit einer Abnahme der Schwere der Angina Pectoris.

Unter Placebo zeigten 3 von insgesamt 11 Patienten (27,3%) eine Besserung.

Die hierzu gehörenden Abbildungen sind auf Seite 44 zu finden.

Tabelle 13

Einschätzungen der subjektiven pectanginösen Beschwerden während der drei verglichenen Dilatationen (D2, D3, D4) in den vier Patientengruppen (Placebo, TMZ 3 mg, 6 mg, 16 mg)

Pat.-Name	D2	D3	D4
	quant. A.P.	quant. A.P.	quant. A.P.
Placebo			
HOL	3	3	2
BAR	1	1	1
GLA	0	1	0
BIB	3	3	3
HEE	2	2	2
KRO	3	2	2
AMD	0	0	0
ISB	0	0	0
KOC	0	3	3
KNO	0	0	0
SCH	3	3	2
TMZ 3 mg			
SCH. P	2	2	2
NOW	0	0	0
REN	3	1	2
DEN	1	1	0
EMI	3	2	1
COR	3	2	2
HEL	2	1	1
KRE	2	0	0
DRE	0	0	0
FIE	1	1	0
MIG	3	2	2
DÖR	2	2	2
TMZ 6 mg			
GEO	3	3	3
LAN	1	0	0
VOG	1	1	1
CHR	0	0	0
FRI. E	2	1	0
FRI. W	0	0	0
ABT	2	1	0
SCH. R	3	3	0
KNE	2	2	1
TIL	0	2	2
TRI	1	0	0
HUS	0	0	1
HAH	0	0	0
TMZ 16 mg			
POC	2	2	2
FLE	2	1	1
KRO	1	1	0
BRA	3	3	3
REY	2	2	1
KLÖ	0	0	0
SCH. F	2	2	2
BEC	1	1	0
DOE	2	3	2
MUE	0	0	0
SCH. E	0	0	0
TOR	2	1	1

Abb. 33: Die Einschätzungen der subjektiven pectanginösen Beschwerden der einzelnen Patienten während der zweiten Dilatation sind auf der Abszisse für alle vier Therapiegruppen aufgetragen. Die Gruppen sind auf der Y-Achse (0=Placebo, 1=TMZ 3 mg, 2=TMZ 6 mg, 3= TMZ 16 mg) separat aufgetragen und gegenübergestellt

Die statistischen Berechnungen (Tab. 5b, 6b, 7b) zeigen keinen Unterschied zwischen den in Abb. 33 bis 35 abgebildeten Gruppen.

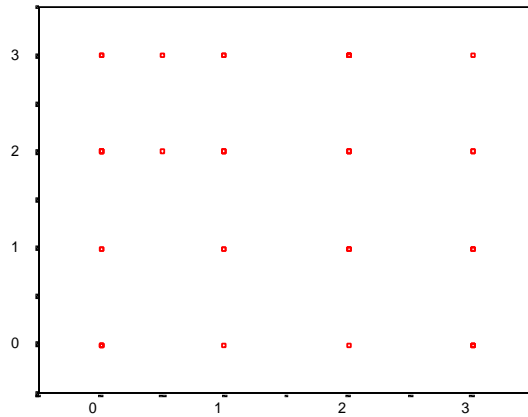


Abb. 33

Quant. A.P.

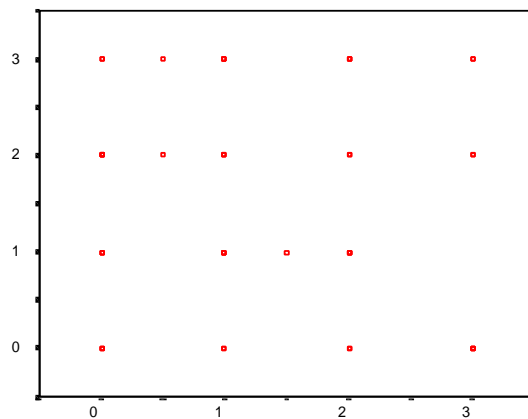


Abb. 34: Die Einschätzungen der subjektiven pectanginösen Beschwerden der einzelnen Patienten während der dritten Dilatation (Erklärung s. Abb. 33).

Quant. A.P.

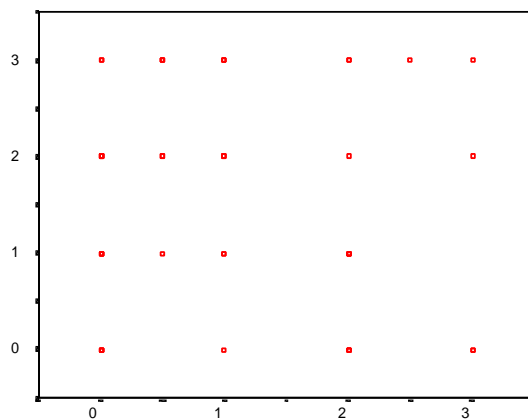


Abb. 35: Die Einschätzungen der subjektiven pectanginösen Beschwerden der einzelnen Patienten während der vierten Dilatation (Erklärung s. Abb. 33).

Quant. A.P.

Nebenwirkungen und Komplikationen

Es traten keine Nebenwirkungen auf, die auf die Medikamentengabe zurückzuführen waren. Dagegen wurden in den vier Gruppen folgende Komplikationen beobachtet:

Unter Placebo wurde die Untersuchung abgebrochen bei dem Pat. AND nach der dritten Dilatation wegen eines Dissekats und bei dem Pat. BIB wegen starker Angina Pectoris.

Nach 3 mg TMZ trat bei Pat. SCH. P zwei Stunden nach Beendigung der Untersuchung ein Myokardinfarkt auf.

Nach 6 mg TMZ wurde beim Pat. SCH. R die Untersuchung aufgrund eines plötzlichen Gefäßverschlusses beendet. Auf Grund eines technischen Defektes konnte beim Pat. TIL das i.c. EKG nicht ausgewertet werden.

Nach 16 mg TMZ traten keine Zwischenfälle auf.

Ein Dissekat oder plötzlicher Gefäßverschluß gehört zu den Komplikationen, die bei jedem Dilatationsvorgang auftreten können. Dies kann jedoch unabhängig von der Studie nach jeder erfolgten Dilatation auftreten.

Diskussion

Trimetazidine gehört chemisch zu den 1-(2, 3, 4-Trimethoxybenzyl)-Piperazin-Dihydrochloriden und stellt ein neues Pharmakon zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit dar, dessen Wirkprinzip nicht mit den bekannten antianginösen Medikamenten vergleichbar ist. Trimetazidine wird seit 1963 in Frankreich u. a. Ländern zur Behandlung der Angina Pectoris eingesetzt. Eine Einführung des Medikaments in Deutschland wird vom Hersteller erwogen.

Die vorliegende Studie sollte klären, ob eine Dosis-Wirkungsbeziehung von Trimetazidine (TMZ) bei der Beeinflussung der Myokardischämie besteht. Dazu wurde der Effekt von drei verschiedenen TMZ-Dosierungen (3 mg, 6 mg, 16 mg) in einer randomisierten Doppelblind-Studie während einer durch PTCA ausgelösten Ischämie gegen Placebo untersucht und statistisch analysiert. Insgesamt nahmen 48 Patienten an der Studie teil. Außerdem sollte an diesem Patientenkollektiv der antianginöse Effekt dieses Pharmakons und eine mögliche Beeinflussung der Hämodynamik überprüft werden.

Besonderes Kennzeichen einer transluminalen Ischämie ist eine ST-Strecken-Änderung in Form einer Hebung oder Senkung in EKG. Eine Induktion solcher Ischämiezeichen ist besonders dann möglich, wenn das Gefäß mittels einer perkutanen transluminalen Angioplastie durch einem Ballon künstlich okkludiert wird. Die Aufblasdauer des Ballons lag in der vorliegenden Arbeit zwischen 60 - 90 Sek. (s. Abs. Untersuchungsablauf S. 9). Dabei kam es zum Sistieren des Blutflusses in dem poststenotischen Gewebe und infolge dessen zur Sauerstoffmangelversorgung des entsprechenden Myokardareales.

Durch die oben geschilderte Methode wurde versucht, die Auswirkung des intrakoronar applizierten Trimetazidine in drei verschiedenen Dosierungen (3 mg, 6 mg, 16 mg) auf die maximalen Ischämiezeichen im EKG gegenüber der Placebo-Gruppe zu vergleichen.

Zur weiteren Beurteilung der antiischämischen Effekte des Trimetazidine (TMZ) wurde die Ausbildungszeit bis zur maximalen ischämiebedingten ST-Strecken-Änderung sowie die Rückbildungszeit der Ischämie - Zeichen bei allen drei Trimetazidinedosierungen und bei Placebo gemessen und miteinander verglichen.

Vor der Besprechung der Ergebnisse sollte nochmals erwähnt werden, daß alle vier Patientenkollektive Verum / Placebo vergleichbar waren. Wie aus der Tab.1 zu ersehen ist, lag der Mittelwert des Alters der mit 3 mg TMZ behandelten Gruppe bei 52,9 Jahren, der mit der 6 mg TMZ behandelten Gruppe bei 58,9 Jahren, der mit 16 mg TMZ behandelten Gruppe bei 57,8 Jahren und bei der mit Placebo behandelten Gruppe bei 56,5 Jahren. In Bezug auf das Gewicht waren die Gruppen ebenfalls vergleichbar. Auch bezüglich der vorbestehenden Myokardinfarkte bestanden in allen Gruppen keine signifikanten Unterschiede (s. Tab. 4). Während der zweiten Dilatation, also vor der Applikation von Verum / Placebo (s. Abs. Ergebnisse S. 20), ergab sich kein signifikanter Unterschied in den Meßparametern der 4 Gruppen.

Bei den Untersuchungen über den Nachweis einer antiischämischen Wirksamkeit des Trimetazidine ergaben sich folgende Ergebnisse. Hierbei konnten im Gegensatz zu einer früheren Arbeit (5) keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verum und der Placebo - Gruppe gefunden werden.

- Die Beeinflussung der maximalen ST-Strecken-Änderungen im i.c.-EKG war nach Trimetazidine im Vergleich zum Ausgangswert nicht signifikant verändert ($P = 0.633$, Signifikanzschwelle $P = 0.05$). Demgegenüber konnte in einer

1989/1990 durchgeführten und ähnlich angelegten Untersuchung an 20 Patienten, denen 6 mg Trimetazidine intrakoronar während PTCA im Vergleich zu Placebo gegeben wurde, ein antiischämischer Effekt von Trimetazidine in Form einer geringeren ischämiebedingten Erhöhung der T-Wellen-Amplitude im intrakoronaren EKG nachgewiesen werden. Seinerzeit ließ sich ein antiischämischer Effekt auf die ischämiebedingte Erhöhung der ST-Strecke im i.c.-EKG zwar beobachten, jedoch war dieser mit einem $P = 0.233$ gegenüber der Signifikanzschwelle von $P = 0.025$ statistisch nicht signifikant (4). Die Ausbildungszeit bis zur maximalen ST-Strecken-Änderung war im i.c.-EKG unter der Applikation von drei verschiedenen TMZ-Dosierungen und Placebo vergleichbar, die Unterschiede erwiesen sich mit $P = 0.622$ als nicht signifikant. Dies widerspricht der Annahme, daß der antiischämischen Effekt von Trimetazidine in Form einer Stabilisierung der ATP-Depots (10, 14) und des elektrischen Membranpotentials (14, 24) sowie einer Hemmung der zellulären Azidose (24, 35, 39) und einer Verringerung der Entstehung von freien Radikale (13, 35, 38, 41) erfolgt.

- Die Rückbildungszeit der Ischämiereaktion an der ST-Strecke, die als schnelle Wiederherstellung der ATP-Depots und als schnelle Wiederbereitstellung der Membranpotentiale zu interpretieren wäre (10, 11, 13, 14), erwies sich ebenfalls als nicht signifikant verschieden unter Verum und Placebo. Dies entspricht den Ergebnisse der früher durchgeführten, ähnlich angelegten Studie (5).

Es erhebt sich die Frage nach der möglichen Erklärung der Unterschiede der früheren Studie (5) mit den jetzigen Ergebnissen. In der früheren Studie fand eine strengere Selektion der Patienten statt. Im Rahmen dieser früheren Studie erfolgten die Dilatationen und die intrakoronaren Applikationen ausschließlich am Ramus interventricularis anterior, während in der vorliegenden Studie bei 48 Patienten sowohl die drei großen Hauptäste der Koronararterien, als auch die erreichbaren Nebenäste dilatiert wurden. Es wurden sowohl Gefäße die teilinfarzierte Myokardareale versorgten, als auch Gefäße die nicht infarzierte Areale versorgten dilatiert. Es handelt sich damit in der jetzigen Studie bei den 48 Patienten um ein sehr inhomogenes Kollektiv. Wahrscheinlich erklären diese Inhomogenität und die deutlich geringer ausgeprägten ischämischen EKG-Veränderungen während der PTCA die Tatsache, daß die hier vorliegenden Unterschiede zwischen der PTCA vor und nach Medikamentengabe nur sehr gering und statistisch nicht signifikant waren.

In der jetzigen Studie erfolgten in der Gruppe die mit 3 mg TMZ behandelt wurde, Dilatationen zu 66% am RIVA und zu 34% am RCX, in der mit 6 mg TMZ behandelten Gruppe Eingriffe zu 54% am RIVA, zu 31% am RCX und zu 15% an der RCA. In der mit 16 mg TMZ behandelten Gruppe erfolgten die Eingriffe zu 83% am RIVA und zu 17% am RCA. In der mit Placebo behandelten Gruppe wurden 64% der Eingriffe am RIVA, 18% am RCA und 18% am RCX vorgenommen.

Weder unter den verschiedenen TMZ-Dosierungen, noch unter Placebo kam es zu einer statistisch signifikanten Änderung des systolischen und diastolischen Blutdruckes. Auch die Herzfrequenz blieb ohne jegliche Beeinflussung durch das Pharmakon. Dies entspricht den Ergebnissen der ähnlich angelegten Ischämiestudie (5), und anderen Literaturbefunden, wie z. B bei der von M. Pornin at el. durchgeführten, Placebo kontrollierten Studie, die ebenso den fehlenden Effekt von Trimetazidine auf die systemische Hämodynamik von Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit belegte (7, 11, 26, 30, 34).

Eine richtungsweisende Änderung der pektanginösen Beschwerdesymptomatik bzw. ihrer Dauer ließ sich unter Trimetazidine ebenfalls nicht nachweisen. Demgegenüber wurde bei der früher durchgeführten, vergleichbaren Studie ein geringfügig schwächeres Beschwerdebild unter der Applikation von 6 mg TMZ gegenüber der Placebogruppe festgestellt (5). Auch hier könnte als Erklärung für den seinerzeit nachgewiesenen Effekt die wesentlich schwerere Symptomatik der Patienten in der vorausgegangenen Studie angeführt werden. Eine Besserung der Symptomatik läßt sich von einem hohen Ausgangswert eher erzielen als von einem niedrigen. Nachdem in der jetzigen Studie, im Gegensatz zu der früheren Studie (5), weder eine Dosis-Wirkungsbeziehung für TMZ auf die Beeinflussung der Myokardischämie, noch ein sicherer Effekt einer der getesteten Dosierungen nachgewiesen werden konnte, scheinen weitere Untersuchungen mit Trimetazidine in unterschiedlichen Dosierungen an einem größeren Patientenkollektiv notwendig zu sein. Um ein homogeneres Patientenkollektiv, und um weitere Daten zur Wirkung und zum Wirkungsmechanismus von TMZ bei der Beeinflussung einer Myokardischämie zu erhalten, sollte mit einem ähnlichen Untersuchungsablauf die Dilatation auf nur ein Gefäß, vorzugsweise den RIVA, beschränkt werden.

Zusammenfassung

In der vorliegenden, randomisierten Doppelblindstudie wurde bei 48 Patienten mit gesicherter koronarer Herzerkrankung die Dosis-Wirkungs-Beziehung eines neuen, antianginös wirksamen Pharmakons mit dem Namen Trimetazidine (TMZ) in den Dosierungen 3 mg, 6 mg und 16 mg gegenüber Placebo untersucht. Zusätzlich sollte die Beeinflussung der Hämodynamik nach Gabe dieses Medikamenten untersucht werden.

Frühere tierexperimentelle Untersuchungen (4,7,12,24,30,35,38,39) und klinische Untersuchungen an Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die mit einer oralen oder intravenösen Gabe von Trimetazidine behandelt wurden, hatten eine antiischämische Wirksamkeit der Substanz ohne Beeinflussung hämodynamischer Parameter ergeben (7,11,26,30,34). Nach den bisher vorliegenden pharmakologischen Untersuchungen ist anzunehmen, daß die antiischämische Wirkung von Trimetazidine nicht über die Beeinflussung der Hämodynamik, sondern wahrscheinlich auf einer Stabilisierung der myokardialen ATP-Depots und der elektrischen Membranpotentiale während einer Ischämie beruht und somit TMZ einen direkt myokardprotektiven Effekt besitzt (11,13,14,24,35,41).

In der vorliegenden Studie wurden während Perkutaner Transluminaler Koronarer Angioplastie (PTCA), 3, 6 oder 16 mg TMZ oder Placebo intrakoronar injiziert und in weiteren Dilatationen die Beeinflussung der PTCA-bedingten Ischämie durch TMZ untersucht.

Zur Beurteilung der antianginösen Wirksamkeit von Trimetazidine wurden die ST-Strecken zum Ausgangszeitpunkt mit den maximalen ST-Strecken-Änderungen während der jeweiligen Okklusionen in den vier verschiedenen Therapiegruppen verglichen. Zusätzlich wurden die Ausbildungszeiten der maximalen ST-Strecken-Änderungen und deren Rückbildungszeiten in den vier Gruppen (Placebo, 3 mg, 6 mg und 16 mg TMZ) untersucht.

Die Untersuchungen ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Gruppen sowohl vor, als auch nach der Gabe von TMZ bzw. von Placebo.

Es wurde keine Beeinflussung der hämodynamischen Parameter unter Trimetazidine (systemischer Blutdruck, intrakoronarer Blutdruck und Herzfrequenz) beobachtet, was auf Grund einer früheren Studie auch erwartet wurde.

Die subjektiv eingeschätzten pektanginösen Beschwerden blieben vor und nach der Gabe von TMZ / Placebo gleich.

Die während der Untersuchung beobachteten Nebenwirkungen waren gering und nicht auf die Gabe vom TMZ zurückzuführen.

Nach gewissenhafter Abwägung der Ergebnisse und dem Vergleich mit den Daten aus der Literatur scheinen weitere Untersuchungen mit vergleichbarem Studienaufbau an einem größeren Patientenkollektiv und - um ein homogeneres Patientenkollektiv zu erhalten - bei Beschränkung der Dilatationen auf nur ein Gefäß, vorzugsweise den RIVA wünschenswert, um das Ausmaß der antiischämischen Wirkung und die Dosis-Wirkungs-Effekte von TZM weiter zu erforschen.

Literaturverzeichnis

- (1) J. Aussedat, A. Ray, L. Kay, A. Rossi
Improvement of long-term (15H) conservation of isolated arrested rat hearts:
Beneficial effect of trimetazidine.
J. Mol. Cell. Cardiol. (1991), 23 (Suppl. V): 106-112
- (2) H. Becker, G. Kober, W.A. Fach
EKG-Repetitorium, 4. Auflage
Dt. Ärzteverlag, Köln (1996), S. 71-76 bzw 127-130
- (3) H. Bricaud et al.
Cardioprotective effect of trimetazidine in severe ischemic cardiomyopathy
J. Cardiovas. Drugs and Therapy (1990), 4:861-866
- (4) F.R. Boucher, D.J. Hearse, L. Opie
Effects of trimetazidine on ischemic contracture in isolated perfused rat hearts
J. Cardiovasc. Pharmacol. (1994), 24: 45-49
- (5) T. Buck
Beeinflussung der Myokardischämie bei perkutaner transluminaler Koronarangioplastik durch intrakoronare Applikation von Trimetazidine
Med. Diss., Frankfurt am Main, 1990
- (6) E. Buddecke
Grundriss der Biochemie 6. Auflage
Walter de Gruyter, Berlin-New York (1980), S. 168-187; 266-279
- (7) L. Chunzeng, P. Dabrowski, G. Fragasso, S. Chierchia
Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease
Am. J. Cardiol. (1998), 82: 898-901
- (8) S. Dalla- Volta, G. Maraglino, P. Della-Valentina, P. Viena, A. Desideri
Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a doubleblind, crossover study
J. Cardiovasc. Drugs and Therapy (1990), 4:853-860

- (9) I. M. Detry, R. Fesler, T. Berckmans, P. Leclercq
A new semiautomated algorithm to quantify Holter- detected myocardial ischaemia: priliminary experience in the trimetazidine european multicenter trial (TEMS)
J. Cardiovasc. Drugs and Therapy (1990), 4:841-846

- (10) I. M. Dertry, P. Sellier, S. Pennaforte, D. Cokkinos, H. Dargie & P. Mathes
Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina comparison with propranolol in patients with stable angina
Br. J. Clin. Pharmac. (1994), 37:279-288

- (11) A. Desideri, L. Celegon
Metabolic managment of ischemic heart disease: clinical data with trimetazidine
Am J. Cardiol (1998) ,82: 50K-53K

- (12) N. D'hahan, K. Taouil, A. Dassouli, JE. Morel
Long-term therapy with trimetazidine in cardiomyopathic Syrian hamster BIO 14:6
Eur. J. Pharmacol. (1997) , 11; 328:163-74

- (13) A. J. Drake-Holland, P.R. Belcher, J. Hynd, and M.I.M. Noble
Infarct size in rabbits: a modified method illustrated by the effects of propranolol and trimetazidine
Basic. Res. Cardiol. (1993), 88: 250-258

- (14) E. Fantini, L. Demaison, E. Sentex, A. Grynberg, P. Athias
Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation
J. Mol. Cell. Cardiol. (1994), 26: 949-958

- (15) W. Fort, D. Henschler, W. Rummel
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 4. Auflage
Bibliograph. Institut, Mannheim-Wien-Zürich (1983), S. 236-241

- (16) G. Füllgraff, D. Palm
Pharmakotherapie, klinische Pharmakologie, 5. Auflage
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1984), S. 83

- (17) D. Garnier, M.J. Roulet
Vasoactivity of trimetazidine on guinea-pig isolated ductus arteriosus
Br. J. Pharmacol. (1985), 84: 517-524

- (18) R. Gross, P. Schölmerich
Lehrbuch der Inneren Medizin, 6. Auflage
F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1982), S. 338

- (19) G. Herold
Innere Medizin
Arzt + Information, Köln(1995), S. 108-114

- (20) M. Kaltenbach, H. Sievert, C. Vallbracht, G. Kober
Wirkungsmechanismus und Langzeitsergebnisse der Ballondilatation von
Kranzgefäßverengungen
Z. Kardiologie (1986), 75 (Suppl.5):77-81

- (21) G. Kober, D. Scherer, R. Hopf, A. Petri, U. Seifert, M. Kaltenbach
Myokardmetabolismus bei der transluminalen Angioplastie
Z. Kardiologie (1983), 72(Suppl.1):65, P 234

- (22) G. Kober, T. Buck, H. Sievert, C. Vallbracht
Trimetazidine publication
Circulation (1990), 82: 1199 - 1205

- (23) G. Kober, R. Kästner, R. Hopf und M. Kaltenbach
Die direkte myokardiale antiischämische Wirkung von Diltiazem beim Menschen
Z. Kardiologie (1986), 75: 386-393

- (24) D. Lagadic-Gossmann, K. Le Prigent & D. Feuvray
Effect of trimetazidine on PH regulation in the rat isolated ventricular myocyte
Br. J. Pharmacol. (1996), 117: 831-838

- (25) N. Lavanchy, J. Martin, A. Rossi
Anti-ischemic effects of trimetazidine: 31 -NMR
Spectroscopy in the isolated rat heart
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. (1986), 286: 97-110
- (26) S.C. Manchanda, S. Krishnaswami
Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris
Heart (1997), 78: 354-357
- (27) V. Maupoil, L. Rochette, A. Tabard, P. Clauser, C. Harpey
Direct measurement of free radical generation in isolated rat heart by electron paramagnetic resonance spectroscopy: effect of trimetazidine
Adv. Exp. Med. Biol. (1990), 264: 373-6
- (28) I. Matsubara, Y. Nakagawa, S. Imai
Antagonistic effects of trimetazidine to adrenaline
J. Japan I. Pharmacol. (1974), 24: 325-326
- (29) A. Michaelides, K. Dimopoulos, D. Athanasiades, P. Toutouzas
Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina
Clin. Drug Invest. (1997), 13: 8-14
- (30) FV. Mody, BN. Singh, ICH. Mohiuddin, KB. Coyle, DB. Buxton, HW. Hansen, R. Sumida, HR. Schelbert
Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography
Am. J. Cardiol. (1998), 3; 82: 42K-49K
- (31) C. Monpere, M. Brochier, I. Demange, G. Ducloux, I. Warin
Combination of trimetazidine with nifedipine in effort angina
J. Cardiovas. Drugs and Therapy (1990), 4 (Suppl 4): 824-825
- (32) S. Nalbantgil, Altinti & gbreve, H. yilmaz, I. Nalbantgil, R. Onder
The effect of trimetazidine in the treatment of microvascular angina
Int. J. Angiol. (1999), 8: 40-43

- (33) M. Pornin et al.
Effect of trimetazidine on systemic hemodynamics in patients with severe ischaemic cardiomyopathy
J. Mol. Cell. Cardiol. (1990), 22 (Suppl 22): 150-157

- (34) M. Pornin, C. Harpey, J. Allal, P. Sellier, P. ourbak
Lack of effects of trimetazidine on systemic hemodynamics in patients with coronary artery disease: a placebo-controlled study
Clinical Trials and Meta-Analysis (1994), 29: 49-56

- (35) M. Ruiz-Meana, D. Garcia-Dorado, M. Julia, M. A. Gonzalez, J. Inserte, J. Soler-Soler
Pre-treatment with trimetazidine increases sarcolemmal mechanical resistance in reoxygenated myocytes
Cardiovascular Research (1996), 32: 587-592

- (36) G. Schettler
Innere Medizin, 6. Auflage
Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1984), S. 111-118

- (37) P. Sellier
Chronic effects of trimetazidine an ergometric parameters in effort angina
J. Cardiovas, Drugs and Therapy (1990), 4 (Suppl4): 822-823

- (38) E. Sentex, J.P. Sergiel, A. Lucien, and A. Grynberg
Trimetazidine increases phospholipid turnover in ventricular myocyte
J. Mol. Cell. Biochemistry (1997), 175: 153-162

- (39) A. Smirnov, I. Zarubina, B. Krivoruchko, O. Mironova
The comparative characteristics of the metabolic effects of amtizol and trimetazidine in acute hypoxia
Eksp. Klin. Farmakol. (1998), 61: 65-8

- (40) I. Sugimoto, H. Ottani, S. Yuasa, M. Suzuki
Camparison of effects of propranolol, trimetazidine and verapamil on the contraction of guinea- pig isolated vas deferens
J. Kansai Med. Univ. (1987), 39:13-17

(41) F. M. Williams, K. Tanda, M. Kurs, T.J. Williams

Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischemia and reperfusion in rabbits

J. Cardiovasc. Pharmacol. (1993), 22: 828-833

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Zokai
Vorname: Maryam
Geburtsdatum: 13.01.1961
Geburtsort: Teheran/Iran
Eltern: Samad Zokai, Geschäftsmann und Keywan Ansari, Sozial-
pädagogin

Ausbildungsgang

1968-1973	Besuch der Puja-Grundschule in Teheran
1973-1977	Besuch des Sohail-Gymnasiums in Teheran
Okt. 1977	Einreise in die Bundesrepublik Deutschland
1978-1979	Besuch der 11. Klasse in Ernst-Reuter-Schule in Frankfurt/Main
Dez. 1979	Rückkehr nach Iran
1979-1980	Besuch des Parisa-Gymnasium und Erlangung des Abiturs
Mai 1980	Rückkehr nach Deutschland
1980-1981	Besuch des Studienkolleges für Ausländische Studierende in Frankfurt/Main
Okt. 1981	Beginn des Medizinstudiums an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt/Main
15.03.1985	Ärztliche Vorprüfung
26.06.1987	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
23.08.1988	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
24.10.1988	Beginn des „Praktischen Jahres“ an der Städtischen Kliniken Offenbach/Main (Pflichtfächer: Chirurgie, Innere Medizin; Wahlfach: Gynäkologie)
23.10.1989	Bestehen des dritten Staatsexamens
Feb. – Sept. 1990	Beginn des AiP in der kardiologischen Gemeinschaftspraxis bei Prof. Dr. med. Okonek und Dr. med. Förster in Wiesbaden
1990-1992	Geburt meines ersten Sohnes und Erziehungsurlaub

April 1992	Beginn der Promotionsarbeit unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Kober in der Klinik Nordrhein-Internistische Klinik für Herz- und Kreislauferkrankung in Bad Nauheim
1993-1994	AiP in der Klinik Nordrhein unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Kober in Bad Nauheim
Jan. 1995	Assistenzärztin im psychiatrischen Krankenhaus Hadamar unter Leitung von Herrn Dr. med. Leising
März 1996	Geburt meines zweiten Sohnes und Erziehungsurlaub
19.02.1998	Annahme der Promotionsarbeit durch den Dekan der Johann Wolfgang Goethe-Universität

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Dosisabhängige Wirksamkeit von intrakoronar appliziertem Trimetazidine auf die Myokardischämie während perkutaner transluminaler Koronarangioplastie

in der Klinik Nordrhein - internistische Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen - unter Leitung von Herrn Professor Dr. med. G. Kober mit Unterstützung durch Herrn Dr. med. Bödeker ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Usingen, den 15. 02. 1998